

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N^o
404

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LA

Diphthérino - réaction

(Réaction de Schick)

PRÉSENTÉE PAR

Jean-François RENARD

Né à Chitry-les-Mines (Nièvre), le 2 Février 1889

ANCIEN INTERNE PROVISoire DES HÔPITAUX DE PARIS

Président : M. LE PROFESSEUR MARFAN

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — Paris (VI^e A^t)

PARIS

1920

404

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

LA

Diphthérino - réaction

(Réaction de Schick)



PRÉSENTÉE PAR

Jean-François RENARD

Né à Chitry-les-Mines (Nièvre), le 2 Février 1889

ANCIEN INTERNE PROVISOIRE DES HÔPITAUX DE PARIS

Président : M. LE PROFESSEUR MARFAN

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — Paris (VI^e A¹)

PARIS

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. G.-H. ROGER.
Professeurs.	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie topographique.	AUGUSTE BROCA
Physiologie.	Ch. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	N.
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD.
Pathologie médicale.	N.
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER
Anatomie pathologique.	N.
Histologie.	LETULLE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	N.
Thérapeutique.	POUCHET.
Hygiène.	CARNOT
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	(DEBOVE
	WIDAL.
	GILBERT
	CHAUFFARD
	HUTINEL
Maladies des enfants.	DUPR.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	JEANSELME.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	Pierre MARIE.
Clinique des maladies du système nerveux.	(Pierre DELBET
Clinique chirurgicale.	QUENU
	LEJARS.
	HARTMANN
Clinique ophthalmologique.	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	(BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	RIBEMONT-
	DESSAIGNE
Clinique gynécologique.	N.
Clinique chirurgicale infantile.	N.
Clinique thérapeutique.	A. ROBIN
Clinique de la 1 ^{re} enfance.	MARFAN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOUILLIET	RIBIERRE
BERNARD	GUILMAIN	LERE	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LOEPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE HENRI	MOCQUOT	SCHWARTZ (Anselme)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVAS	MULON	SCARD
CHAMPY	TINE	NICLOUX	TANON
CHEYASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TERRIEN
DESMAREST	LEGNE	OKINCZYC	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEMIERRE	OMIBEDANNE	VILLARET
GREGOIRE	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
	LEQUEUX	BETTERER	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

*qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la présidence
de notre thèse.*

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JULES RENAULT
MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS
(ANNEXE GRANCHER)

qui nous a inspiré cette thèse.

*En hommage de gratitude et de
reconnaissance, pour la bienveillance qu'il
nous a toujours témoignée.*

*Qu'il reçoive ici l'assurance de notre
respectueux attachement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

— *EXTERNAT* —

MONSIEUR LE DOCTEUR ROUTIER (1909-1910)

MONSIEUR LE DOCTEUR DARIER (1910-1911)

MONSIEUR LE DOCTEUR JULES RENAULT (1911-1912)

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGENDRE (1912-1913)

MONSIEUR LE DOCTEUR FLORAND (1913-1914)

— *INTERNAT PROVISOIRE* —

MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN (1914)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEMIERRE (1919)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LERI (1920)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU (Stage 1920)

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL PINARD

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES FOIX.

A M. LE DOCTEUR FAUCHER (de Pougues les Eaux)

AVANT PROPOS

Quand nous avons entrepris cette thèse, nous espérons pouvoir y apporter un beaucoup plus grand nombre d'observations personnelles : des circonstances étrangères, limitant notre temps, ne nous l'ont pas permis.

Il est difficile en effet d'ajouter quelque chose de nouveau à un sujet qui, s'il n'est encore connu que de la minorité en France, a été le point de départ d'études très approfondies en Allemagne et surtout aux Etats-Unis où, sous l'influence de Park et de Zingher, la réaction de Schick est actuellement entrée dans la pratique courante. Il eût fallu multiplier les injections tant chez les adultes que chez les enfants, aussi bien sur les malades que sur les sujets sains, et cela aurait demandé de longs mois pour ne pas dire des années, et notre expérience aurait été encore bien infime à côté de celle des auteurs qui ont basé leurs conclusions sur des milliers et des milliers d'observations.

Nous nous sommes donc finalement surtout appliqué

à condenser en ces quelques pages ce que l'on sait aujourd'hui de la question, et encore notre travail ne vient qu'après l'excellent article de MM. Aviragnet, Weil Hallé et Pierre Louis Marie paru en janvier dans le *Journal Médical Français*, qu'après la lumineuse communication de Monsieur le docteur Jules Renault à la séance de l'Académie de Médecine du 10 février 1920.

Nous commencerons, dans une introduction, par rappeler quelles méthodes délicates et trop compliquées pour être vulgarisées on employait avant la réaction de Schick pour rechercher et doser l'antitoxine diphtérique contenue dans un sérum.

Nous étudierons ensuite la technique de la réaction de Schick, et nous n'avons pas craint de nous étendre sur des points qui pourront paraître oiseux, ayant remarqué personnellement combien il était facile, au début surtout, de manquer une injection pour avoir négligé un petit détail ou n'avoir pas tenu compte d'un léger tour de main.

Nous montrerons après comment l'application à la clinique de la réaction de Schick a prouvé sa valeur.

Nous verrons quelles applications pratiques on peut faire de cette réaction.

Nous terminerons enfin par quelques conclusions.

Mais auparavant, nous tenons à remercier tout particulièrement ici Monsieur le docteur Pierre Paul Levy qui nous a toujours prodigué sans compter les conseils

les plus éclairés et qui nous a constamment accueilli avec une amabilité inlassable.

Nous sommes heureux de pouvoir également adresser tous nos remerciements à notre excellent ami le docteur Pierre Guillet dont nous avons maintes fois mis à contribution ses connaissances en langues Anglaise et Allemande pour nos recherches bibliographiques.

INTRODUCTION

CERTAINS SUJETS SONT IMMUNISÉS CONTRE LA DIPHTHÉRIE

La diphthérie, maladie spécifique, épidémique et contagieuse, ne frappe pas également tous les sujets : c'est là un fait d'observation clinique journalière.

Alors que tel jeune étudiant en médecine contractera une angine diphthérique la première fois qu'il entrera dans un pavillon de diphthériques, telle infirmière au contraire pourra passer sa vie dans le même pavillon, en contact constant avec les malades, au milieu des causes les plus diverses de contamination, sans jamais présenter aucune manifestation d'infection diphthérique.

On a souvent vu, dans les services de médecine infantile, de petites épidémies locales d'angine diphthérique éclater dans une salle : certains enfants contractaient immédiatement la maladie, alors que d'autres restaient indemnes, bien que les examens de laboratoire aient décelé dans leur gorge la présence du bacille de

Klebs-Löffler et que les inoculations au cobaye de ces bacilles aient tué l'animal en vingt-quatre heures.

Bien plus, des médecins n'ont pas hésité, avant la découverte du bacille diphtérique, et dans l'intention d'apporter un peu de lumière dans le problème de la contagiosité de cette maladie, à se frotter la muqueuse pharyngée avec des fausses membranes, et les expériences de Trousseau en 1828, de Peter en 1859, de Duchamp enfin sont restées classiques : aucun de ces trois auteurs ne parvint à contracter la diphtérie.

De ces observations cliniques, dont on pourrait d'ailleurs multiplier les exemples, se dégage une conclusion : c'est que tous les individus ne sont pas aptes à contracter la diphtérie. Alors que certains semblent plus particulièrement *réceptifs* à la maladie, d'autres au contraire paraissent jouir à son égard d'une véritable immunité et peuvent être considérés comme *réfractaires* à l'infection diphtérique.

CETTE IMMUNITÉ EST DUE A LA PRÉSENCE DANS LE SERUM
D'UNE ANTITOXINE DIPHTÉRIQUE

Comment expliquer cette immunité, comment concevoir la cause qui fait que certains sujets peuvent supporter sans trouble apparent l'action du poison diphtérique, se trouvent en quelque sorte à l'abri de la maladie qu'il provoque chez d'autres ?

Quand, après la découverte par Klebs du bacille diphtérique en 1883, après les travaux de Löffler qui en 1884 parvint à isoler et à cultiver ce bacille à l'état de pureté en même temps qu'il reproduisait avec lui la fausse membrane diphtérique sur la muqueuse des animaux, après enfin les trois mémoires capitaux de Roux et Yersin publiés de 1888 à 1890 et établissant d'une façon certaine la spécificité du bacille de Klebs Löffler, on connut d'une façon certaine et indiscutable l'agent pathogène de la diphtérie, on voulut expliquer la réceptivité ou non des individus à la diphtérie par l'état d'altération ou d'intégrité de leur muqueuse bucco-pharyngée.

Étaient réceptifs ceux qui présentaient une lésion de leur muqueuse, si petite soit-elle, permettant au bacille de se développer et de déterminer l'apparition de la maladie ; ceux dont la muqueuse était intacte au contraire, offraient au bacille de mauvaises conditions de développement et se trouvaient réfractaires à la maladie.

Si cette théorie était d'accord avec les faits mis en lumière par les expériences de laboratoire, elle parut vite cependant un peu simpliste car les faits cliniques observés chaque jour ne trouvaient pas en elle une explication suffisante. Il paraissait étonnant, par exemple, que la diphtérie fut relativement rare chez l'adulte alors que chez lui les lésions inflammatoires de la gorge paraissent au moins aussi fréquentes que chez l'enfant.

C'est alors que de nouvelles découvertes permirent d'interpréter les faits d'une façon différente et plus satisfaisante.

En 1889, Mm. Roux et Yersin trouvèrent la toxine diphtérique.

En 1890, Carl Fraenkel montra que si l'on injectait, dans de certaines conditions, de petites quantités de toxine diphtérique à des animaux, ceux-ci étaient immunisés contre l'inoculation du bacille virulent lui-même : cette constatation avait d'ailleurs déjà été faite, et en particulier pour la fièvre typhoïde, par d'autres auteurs tels que Salmon, Beurmer, Charrin, Chantemesse et Widal, Roux et Chamberland.

En 1890, Behring et Kitasato démontrèrent que le sérum des animaux vaccinés contre la diphtérie renfermait une substance qu'ils appelèrent *antitoxine* laquelle, inoculée à des animaux avant et même après l'infection diphtérique leur permettait de résister à cette infection quand elle n'était pas encore déclarée et d'en triompher quand elle était apparue : c'est de cette découverte capitale que devait naître toute la sérothérapie antidiphtérique.

On savait donc, dès 1890, que le sérum d'animaux à qui on avait injecté de la toxine diphtérique contenait une substance nouvelle, permettant à ces animaux de lutter désormais contre l'infection diphtérique, l'antitoxine.

On se demanda alors si le sérum des individus nor-

malement réfractaires à la diphtérie ne contenait pas, lui aussi, une substance capable de neutraliser les effets d'une infection diphtérique, autrement dit une antitoxine.

En 1894, Abel montra que si l'on injecte à un cobaye une dose de toxine diphtérique (qui injectée seule serait mortelle), et en même temps une dose de sérum de certains individus sains et n'ayant pas eu récemment la diphtérie le cobaye ne meurt pas. On peut conclure de cette expérience, que le sérum normal de certains individus sains renferme une antitoxine diphtérique.

Beaucoup plus récemment, pendant la guerre, Mm. Pierre Paul Lévy et Joseph de Léobardy, reprenant ces expériences, montrèrent que le sérum de cinq porteurs de bacille diphtériques authentiques était doué d'un pouvoir immunisant manifeste. De petits animaux (moineaux, pigeons, cobayes), meurent si on leur inocule seule une culture de ces bacilles ; ils résistent si on leur injecte avant ou en même temps du sérum des porteurs de ces bacilles.

En 1895, Wassermann montra que le pouvoir antitoxique des sérums humains est très variable d'un individu à l'autre, et qu'entre le sérum le plus riche en antitoxine et celui qui n'en renferme pas du tout, on peut trouver toute une gamme d'intermédiaires expliquant le plus ou moins d'immunité de ces individus à l'égard de la diphtérie.

La même année, Orłowski montrait la présence

d'antitoxine dans le sérum de certains enfants, constatations qui furent corroborées l'année suivante par les recherches de Loos.

En 1896, Fischl et Wunscheim, étudiant le sérum du sang du cordon ombilical, montrèrent, la présence d'antitoxine dans le sérum de certains nouveau-nés.

La même année, Schmid et Pflanz montrèrent la présence d'antitoxine dans le lait des nourrices.

En 1899, Cobbel trouva aussi de l'antitoxine diphtérique dans le sérum des chevaux non encore immunisé contre la maladie.

Des recherches de ces différents auteurs, et des recherches plus récentes de Grœr et Kassovitz en 1914, il résulte que : l'antitoxine trouvée dans le sérum normal de certains individus doit être considérée comme identique à l'antitoxine développée artificiellement chez les animaux par injection de toxine diphtérique.

On savait donc dès lors que :

1° dans le sérum normal de certains individus, il existe une antitoxine diphtérique naturelle ;

2° la présence de cette antitoxine permettait d'expliquer l'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie, de ces individus ;

3° la quantité d'antitoxine était très variable suivant les sujets et que l'immunité naturelle plus ou moins accentuée de ces sujets à l'égard de la diphtérie dépendait vraisemblablement de la quantité plus ou moins grande d'antitoxine contenue dans leur sérum.

MÉTHODES EMPLOYÉES AVANT SCHICK POUR DÉCELER CETTE
ANTITOXINE

On comprend dès lors facilement l'intérêt qu'il y avait à trouver une méthode d'une application pratique, permettant de déceler facilement et rapidement l'existence d'antitoxine diphtérique dans le sérum humain, et, au besoin de doser cette quantité d'antitoxine.

Marx, en 1904, imagina une technique nouvelle qui marqua un progrès sensible sur les méthodes jusqu'alors employées. Il recherchait d'abord quelle était la plus petite quantité de toxine diphtérique nécessaire pour donner encore au point d'inoculation de l'œdème au cobaye. Il mélangeait ensuite à cette quantité déterminée de toxine des quantités déterminées de sérum à examiner. La quantité de sérum à examiner qu'il était nécessaire d'ajouter à la quantité déterminée de toxine, pour qu'aucun œdème ne se produisit, renfermait la quantité d'antitoxine nécessaire et suffisante pour neutraliser la quantité déterminée de toxine. Supposons (uniquement pour fixer les idées) que la quantité déterminée de toxine T. encore nécessaire pour donner de l'œdème au point d'inoculation soit $1/10$ d'unité toxique (l'unité toxique étant la dose minima de toxine capable de tuer en 96 heures un cobaye de 250 grammes); supposons que la quantité de sérum S nécessaire pour neutraliser cette toxine soit de $1/500$ de centimè-

tre cube ; $1/500$ de centimètre cube neutralise $1/10$ d'unité toxique ; un centimètre cube neutralisera 500 fois plus c'est-à-dire 50 unités toxiques ; et comme l'unité antitoxique est la dose capable de neutraliser 100 unités toxiques, il en résultera que : un centimètre cube contiendra une demi unité antitoxique. Marx serait arrivé par ce procédé à déceler jusqu'à $1/240$ d'unité antitoxique par centimètre cube, et même moins. Cette méthode, précise dans les résultats qu'elle donne est d'une technique trop délicate et son application est trop onéreuse pour qu'elle ait pu entrer dans la pratique courante.

La méthode de Marx fut encore rendue plus sensible en 1909 par Romer et Sames qui remplacèrent l'injection sous-cutanée de toxine et du mélange toxine-sérum par l'inoculation intra-dermique au cobaye. L'infiltration et la rougeur produites par l'inoculation de toxine ne se produisent pas si la toxine est neutralisée par une quantité suffisante d'antitoxine. Nous nous rapprochons avec ces auteurs de la méthode de Schick, mais eux s'adressent encore à des animaux pour leurs expériences et il s'ensuit, par cela même, que le procédé est difficilement applicable en pratique sur une grande échelle.

Quelques années plus tard, Pierre Paul Lévy démontra que par une méthode toute différente, appliquant à la diphtérie la réaction de fixation, on pouvait déceler la présence d'antitoxine diphtérique dans le sérum de certains sujets. Après avoir démontré les trois phéno-

mes suivants : 1° En présence d'antigènes diphtériques, les anticorps diphtériques dévient le complément ; 2° En présence d'antigènes non diphtériques les anticorps diphtériques ne dévient pas le complément ; 3° En présence d'antigènes diphtériques les anticorps non diphtériques ne dévient pas les compléments ; — il prouva que la réaction de fixation pouvait servir à montrer s'il existait ou non dans un sérum humain quelconque de l'antitoxine diphtérique. S'il existe de l'antitoxine, le complément est dévié par elle et l'hémolyse ne se produit pas ; si le sérum ne contient pas d'antitoxine, le complément resté libre se fixera sur la sensibilisatrice du sérum anti-mouton et l'hémolyse des globules de mouton se produira. Cette méthode, d'une application très délicate ne peut guère être mise en œuvre que par des spécialistes et ne peut par suite guère entrer dans la pratique courante.

En résumé, ces différentes méthodes permettaient toutes de se rendre compte de l'existence ou non, dans un sérum, d'antitoxine diphtérique et même de doser la quantité de cette antitoxine, mais toutes étaient d'une pratique délicate, souvent onéreuse, et ces deux raisons constituaient un obstacle sérieux à leur vulgarisation.

PRINCIPE DE LA RÉACTION DE SCHICK

C'est alors qu'en 1913, un auteur Viennois B. Schick présenta une nouvelle méthode, permettant de déceler

d'une façon sûre, rapide, pratique, l'existence d'une antitoxine diphtérique dans le sérum humain, et dont voici le principe :

1°. Si l'on injecte dans le derme d'un individu réceptif à la diphtérie (ne contenant pas d'antitoxine diphtérique dans son sérum) une petite quantité de toxine diphtérique, les cellules dermiques, qui ne sont pas dans ce cas protégées par des corps immunisants, réagiront à l'action irritante de la toxine, d'où infiltration et rougeur de la peau. La réaction de Schick est dite positive.

2°. Si l'on injecte dans le derme d'un individu réfractaire à la diphtérie (contenant de l'antitoxine diphtérique dans son sérum) une petite quantité de toxine diphtérique, les cellules dermiques, protégées dans ce cas par des corps immunisants, ne réagiront pas à l'action irritante de la toxine, d'où absence d'infiltration et de rougeur de la peau. La réaction de Schick est dite négative.

LA RÉACTION DE SCHICK

La réaction de Schick n'est donc qu'une intra-dermo-réaction à la toxine diphtéritique, une « diphtérino-réaction » suivant l'expression de Mmrs. Jules Renault et P. P. Levy, dont la technique se calque sur celle de l'intra-dermo-réaction à la tuberculine ou tuberculino-réaction.

Nous étudierons successivement :

le matériel nécessaire pour pratiquer cette
intra-dermo-réaction ;

la technique que l'on doit suivre pour la
réussir ;

les phénomènes que l'on peut observer à
la suite de cette injection dans la peau
de toxine diphtérique ;

et nous terminerons par quelques remar-
ques générales.

MATÉRIEL NÉCESSAIRE

Il faut, pour pratiquer la réaction de Schick :

de la toxine diphtérique ;

une seringue ;

une aiguille ;

de quoi désinfecter la peau au lieu de l'injection.

La toxine diphtérique

On peut utiliser :

soit une toxine stabilisée (toxine mûrie
des auteurs américains) ;

soit une toxine fraîche.

TOXINE STABILISÉE

Les auteurs Américains utilisent une toxine provenant d'une culture de bacilles diphtériques, vieille de six jours. L'expérience a montré que la culture vieille de six jours est la meilleure. En effet, dans une culture de bacilles diphtériques en bouillon, la toxine commence à se former dès le premier jour mais il y en a d'abord peu, et la quantité augmente à mesure que la

culture vieillit. Mais à mesure que la culture vieillit, il se produit une destruction par autolyse des bacilles et cet autolysat peut gêner pour la réaction, comme nous le verrons plus loin en étudiant les pseudo-réactions. On se sert donc d'une culture assez vieille pour qu'elle soit suffisamment riche en toxine, pas trop vieille pour que les produits de l'autolyse ne soient pas abondants, et c'est la culture de six jours qui parait le mieux remplir ces conditions.

On filtre ce bouillon sur bougie Berkefeld et l'on obtient ainsi une toxine fraîche dont, nous le verrons plus loin, on pourrait se servir tout de suite. Mais on admet depuis Ehrlich qu'il faut distinguer dans la toxine diphtérique trois éléments :

- la toxine proprement dite, constituant l'élément le plus actif ;
- la toxone, élément moins actif, qui ne déterminerait que des accidents tardifs,
- la toxoïde enfin, dépourvue de toute action nocive et qui se développe dans les cultures vieilles.

Si donc on doit utiliser immédiatement toute la toxine obtenue, on peut s'en servir sans attendre ; mais si l'on doit avant de s'en servir, conserver la toxine, une grande partie va se transformer en toxoïde dépourvue de toute activité et l'on opérera avec une toxine que l'on croira active alors qu'elle ne le sera plus. Cette transformation d'une grande partie de la toxine en

toxôide, se poursuivant pendant douze et même dix-huit mois, il est donc préférable de laisser reposer la toxine obtenue pendant un an au moins et de ne déterminer sa dose minima mortelle pour le cobaye de 250 grammes (M. L. D.) qu'une fois qu'elle a bien mûri et qu'elle s'est stabilisée.

On partira de cette toxine mère, conservable à la glacière, pour préparer la solution directement injectable et voici comment on procédera :

la dose à injecter est de 0cc, 2 (deux dixièmes de centimètre cube) de solution de toxine et ces deux dixièmes de centimètres cube doivent contenir un cinquantième de la dose minima mortelle (1/50 de la M. L. D.) ;

on fera une *première solution* contenant 100 M. L. D. pour 10 centimètres cubes de sérum physiologique (cette première solution pourra elle-même se conserver à la glacière pendant deux semaines) de la façon suivante : si l'on a, par exemple, déterminé que la M. L. D. est de 0,007 cent. cube (sept millièmes de centimètre cube), on prendra 0,7 cc. (sept dixièmes de de la toxine mère que l'on diluera dans 9,3 ccs. de sérum physiologique. Il y

aura donc bien, dans 10 centimètres cubes de cette première solution 100 M. L. D. ou dans chaque centimètre cube 10 M. L. D.

la *deuxième solution* ne devra être préparée que le jour même de son emploi; car elle ne se conserve pas. Pour la faire, on diluera un centimètre cube de la première solution (renfermant 10 M. L. D.) dans 99 parties de sérum physiologique, de telle sorte que chaque centimètre cube de cette deuxième solution représentera $1/10$ de la M. L. D. et que 0,2 cc. en représentera cinq fois moins, c'est-à-dire $1/50$, ce qui est précisément la dose qu'il faut injecter.

En Amérique où la réaction de Schick se pratique maintenant d'une façon courante, et où la fabrication de la toxine diphtérique est pour ainsi dire industrialisée, on délivre dans certains établissements de petites boîtes où le matériel est tout préparé d'avance. Il suffit de verser le contenu d'un tube capillaire contenant une M. L. D. de toxine stabilisé, dans une petite fiole contenant dix centimètres cubes de sérum physiologique stérile pour obtenir, prête à être injectée, une solution de dix centimètres cubes renfermant une M. L. D. En injectant deux dixièmes de centimètre cube de cette solution, on injecte juste $1/50$ de la M. L. D. L'altéra-

tion toujours possible de la toxine même stabilisée a été prévue et chaque tube capillaire renferme un léger excès de toxine ($1/4$ de M. L. D. en plus).

TOXINE FRAICHE

Dans nos expériences personnelles, faites sous le contrôle de M. le docteur P. P. Lévy, nous n'avons pas de toxine stabilisée, et nous avons opéré avec une toxine fraîche provenant du laboratoire de la diphtérie de l'Institut Pasteur, et dont la dose minima mortelle venait d'être rigoureusement déterminée. Voici comment nous avons procédé :

supposons que la toxine ainsi mise à notre disposition ait une dose minima mortelle de $1/400$ (chiffre moyen) ; cela veut dire que : $1/400$ de centimètre cube de cette toxine tue le cobaye de 250 grammes en 95 heures.

nous faisons une première dilution au dixième de cette toxine ; dans un tube à essais stérile, nous mettons avec une pipette également stérile une partie de toxine et neuf parties de sérum physiologique. La M. L. D. de cette solution sera de $1/40$ de centimètre cube. partant de cette première dilution, nous en faisons une deuxième dilution en-

core au dixième ; dans un second tube à essais stérile nous mettons avec une pipette graduée stérile une partie de la première dilution et neuf parties de sérum physiologique. La M. L. D. de cette deuxième solution sera de $1/4$ de centimètre cube.

nous faisons enfin une dernière dilution au vingtième cette fois de cette seconde solution ; dans un troisième tube à essais, nous mettons avec la pipette graduée une partie de la seconde solution et 19 parties de sérum physiologique. La M. L. D. de cette troisième et dernière solution sera de $1/20$, autrement dit, un centimètre cube de cette solution représentera deux dixièmes de la M. L. D., ou $1/5$ de la M. L. D. Comme nous voulons injecter $1/50$ de la M. L. D. nous injecterons un dixième de centimètre cube de cette dernière solution, soit deux gouttes, représentant 0,1 cc.

La seringue

La qualité principale de la seringue est d'avoir le piston bien exactement adapté au cylindre de façon à ce que, quand on pousse le piston (ce qui est toujours assez dur puisqu'il s'agit d'une injection intra-dermique); aucune partie du liquide ne puisse s'insinuer entre le cylindre et le piston et refluer au dessus de ce dernier.

La seringue la plus pratique sera une seringue à cylindre de verre avec deux embouts métalliques, munie d'un piston métallique relié à une tige filetée se vissant dans l'embout supérieur ; on calculera d'avance de combien de tours de vis il faut faire tourner la molette pour chasser de la seringue exactement $1/5$ de centimètre cube. La contenance de cette seringue pourra varier, suivant que l'on est appelé à faire dans la même séance peu ou beaucoup d'intra-dermo-réactions, de 1 à 10 centimètres cubes. Les auteurs Américains recommandent la seringue Record comme étant la plus pratique.

A défaut de cette seringue idéale, on peut se servir de la seringue de Pravaz de 1 cc. stérilisable, à tige graduée en dix divisions et munie d'un curseur.

Nous nous sommes simplement servi d'une seringue ordinaire, toute en verre, de 10 centimètres cubes ; avec un peu d'habitude on se rend un compte exact, d'après la lentille d'œdème (voir plus loin) apparaissant

comme enchassée dans le derme quand on pousse l'injection, de la quantité de liquide injectée. Nous nous sommes cependant rendu compte qu'il serait avantageux que la seringue fût munie près de son embout supérieur, comme les seringues de dentistes, de deux ailettes métalliques sur lesquelles l'index et le médjus de la main droite pourraient prendre un solide point d'appui quand on pousse l'injection.

Dans tous les cas, il est préférable que l'aiguille puisse s'adapter directement à la seringue sans interposition de raccord : les raccords en effets s'ajustent plus souvent mal que bien et on peut perdre un peu de liquide en poussant l'injection.

L'aiguille

Les qualités essentielles de l'aiguille seront d'être : courte (deux centimètres), très fine, à pointe acérée, à biseau court.

L'aiguille en acier, moins coûteuse, moins fragile, ne se tordant pas, a l'inconvénient de ne pas pouvoir être flambée sans dommage ; cela oblige à la changer à chaque injection, ce qui perd du temps et constitue un inconvénient quand on a de nombreuses injections à pratiquer.

L'aiguille en platine iridié au contraire pourra rester constamment adaptée à la seringue : il suffira entre chaque injection de la stériliser à la flamme d'une lampe à alcool. La chaleur altérant la petite quantité de toxine

contenue dans l'aiguille, il faudra, après cette stérilisation, chasser trois ou quatre gouttes de toxine avant de pratiquer une nouvelle injection. L'aiguille en platine a par contre l'inconvénient de coûter cher, de se tordre très facilement, et de piquer souvent moins bien.

La stérilisation

On se munira enfin d'un peu de coton hydrophile, d'alcool, d'une petite lampe à alcool pour stériliser l'aiguille entre chaque injection, si on se sert d'une aiguille en platine.

Il est bien entendu que la seringue aura été soigneusement stérilisée au début de la séance.

Enfin si, opérant avec de la toxine fraîche, on prépare soi-même sa solution de toxine, il faudra toujours ne se servir que de pipettes et de tubes à essais rigoureusement stériles. Le mieux est de stériliser le tout dans du papier, au four Pasteur, et de conserver dans le papier jusqu'au moment de l'emploi.

TECHNIQUE DE L'INJECTION

L'injection se pratique au niveau de la face antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras (gauche de préférence), à trois ou quatre travers de doigt au des-

sous du pli du coude, en dehors de la ligne médiane, sur la saillie du long supinateur, en un point où l'on ne voit pas de veinule se dessiner sous la peau.

On désinfecte la région avec un tampon d'ouate imbibé d'alcool (préférable à l'éther trop facilement inflammable et à la teinture-d'iode qui colore la peau). Il faut bien laisser sécher l'excès d'alcool avant d'opérer.

De la main gauche, on maintient l'avant-bras du sujet, le pouce sur la face antérieure au-dessous du point où l'on va pratiquer l'injection, tendant la peau.

De la main droite, on tient la seringue à laquelle est adaptée l'aiguille (on s'est assuré que l'aiguille est bien adaptée et solidement fixée). On pique la peau, en ayant soin que le côté biseauté de l'aiguille regarde vers l'extérieur, c'est-à-dire du côté de l'épiderme. On peut alors procéder de deux façons :

avec un peu d'habitude et chez les sujets qui n'ont pas la peau très fine (adultes) on peut mesurer sa force et ne pas pénétrer d'emblée plus loin que le derme. On enfonce alors l'aiguille dans le derme, parallèlement à l'épiderme, en prenant garde de ne pas le percer ; on suit la marche de l'aiguille bien insérée dans les couches propres de la peau en regardant l'ouverture ovale du biseau que l'on doit toujours apercevoir à travers la couche épidermique. On fait ainsi progresser l'aiguille pendant un demi

centimètre : on est en bonne place.

quand on pratique ces injections pour la première fois, et surtout si l'on a affaire à des sujets qui ont la peau très fine (enfants et nourrissons) on mesure mal son effort et l'on pénètre d'emblée dans l'hypoderme. Il suffit alors d'abaisser légèrement la seringue ce qui relève la pointe de l'aiguille (pour ce faire, l'aiguille en acier est préférable à l'aiguille en platine qui se tord à ce moment). On continue à pousser doucement ; l'aiguille menace le derme qu'elle aborde par sa face profonde ; on en suit les progrès en regardant le point de l'épiderme qu'elle soulève comme pour le percer. Il arrive un moment où l'on aperçoit de nouveau, à travers la couche épidermique l'ouverture ovale du biseau : on est en bonne place.

On recommande au sujet la plus grande immobilité ; la main gauche reste en place. De la main droite, on ne tient plus la seringue qu'entre le bord cubital de l'index et le bord radial du médius, ces deux doigts contre l'embout supérieur sur lequel ils prennent un point d'appui solide ; le pouce s'appuie sur le piston et exerce une douce pression sur lui. Si l'on opérât avec une seringue à piston tournant, la main gauche

devrait lâcher l'avant-bras pour maintenir la seringue, pendant que la main droite tournerait le piston.

Le liquide pénètre dans le derme et l'on voit apparaître en ce point, quand l'opération est bien réussie, une petite élevation blanche ressemblant à une petite vésicule de dysidrose ou à un grain de sagout cuit, enchâssée dans le derme, qui grandit excentriquement à mesure que l'on pousse l'injection et finit par atteindre les dimensions d'une lentille. La peau à ce niveau est distendue et les dépressions des follicules pileux sont exagérées.

On retire alors doucement l'aiguille.

Il est inutile de toucher le point de piqure avec un peu d'alcool.

On ne met aucun pansement.

Il arrive, quand on opère pour la première fois, que l'on perce l'épiderme, au moment où l'on fait progresser l'aiguille. Il vaut mieux alors repiquer à un autre point, car le liquide sortirait par le pertuis ainsi créé quand on pousserait l'injection.

On opérerait de même, si l'on piquait une veinule superficielle.

Il peut arriver aussi, l'aiguille étant bien dans le derme, que l'on ait l'impression de pousser fortement sur le piston qui ne progresse pas; on ne voit pas la lentille de distension apparaître. Il suffit alors de retirer l'aiguille d'un demi-millimètre à peine pour que la sensation de résistance excessive disparaisse et que le liquide pénètre.

L'injection est peu douloureuse, sauf chez les sujets pusillanimes.

PHÉNOMÈNES CONSÉCUTIFS A L'INJECTION

La petite élevation blanche qui distend la peau à la suite de l'injection de toxine ne persiste pas longtemps. Le liquide se résorbe vite, et, au bout de cinq à dix minutes, il ne persiste que la trace de la piqure de l'aiguille.

Les phénomènes que l'on peut observer dans la suite varient suivant les cas, et quatre éventualités peuvent se produire ; on peut avoir affaire à :

- une réaction négative ;
- une réaction positive ;
- une pseudo-réaction ;
- une réaction combinée ;

ou simplement à :

- une petite tache ecchymotique.

RÉACTION NÉGATIVE

Son aspect

La peau peut ne présenter dans les jours qui suivent aucune espèce de modification. Elle a conservé son

aspect normal et rien n'indique qu'une injection intradermique a été pratiquée, si ce n'est la petite tache brune à peine perceptible qui marque le point de pénétration de l'aiguille, La réaction de Schick est dite négative (R. S. —).

Sa signification

Cette réaction signifie que le sujet possède dans son sérum de l'antitoxine diphtérique ; et les dosages effectués suivant la méthode de Marx ou suivant celle plus sensible de Romer et Sames vues plus haut, ont permis de conclure que la quantité d'antitoxine contenue dans un centimètre cube de sérum en cas de réaction de Schick négative équivaut à au moins $1/30$ d'unité antitoxique. Ce qui revient à dire qu'un centimètre cube de sérum d'un sujet dont la réaction de Schick est négative peut neutraliser au moins 3,33 unités toxiques ; ou encore qu'un centimètre cube de ce sérum peut neutraliser au moins la dose de toxine capable de tuer trois cobayes de 250 grammes en 96 heures.

Il est bien entendu que si le sérum du sujet contient plus d'un trentième d'unité antitoxique par centimètre cube, la réaction sera à fortiori négative.

On voit donc que la réaction de Schick négative ne fait qu'indiquer une contenance minima d'antitoxine par centimètre cube mais qu'elle ne donne aucune indication de dosage. Deux sujets ayant, l'un $1/20$ d'unité antitoxique par centimètre cube de sérum,

l'autre une unité antitoxique par centimètre cube de sérum, donneront la même réaction de Schick négative, mais on ne pourra pas savoir par cette réaction que le sérum du second individu est vingt fois plus riche en antitoxine que celui du premier. On saura seulement que tous les deux ont au moins 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube.

RÉACTION POSITIVE

Son aspect

Dans le second cas, on voit apparaître, à partir de la douzième heure qui suit l'injection, à l'endroit même où s'était formée la petite lentille blanche, c'est-à-dire à cinq millimètres environ du point de piqure, une rougeur. Cette rougeur, nette de 24 à 48 heures après l'injection atteint son maximum du troisième au quatrième jour. Elle diminue alors progressivement, se transforme insensiblement en une petite aire de pigmentation brunâtre sur laquelle on peut noter l'existence d'une légère desquamation.

La constatation de ces trois caractères :

rougeur ;
pigmentation ;
desquamation ;

permet de dire que la réaction de Schick est positive, ce que l'on écrit (R. S. +).

On peut d'ailleurs distinguer toute une série de degrés dans l'intensité de ces phénomènes, et Mrs. Jules Renault et P.-P. Levy les ramènent à trois :

dans un premier degré, c'est un simple macule rouge à bords nettement dessinés qui disparaît par la pression pour reparaitre dès que la pression cesse. La réaction est dite faiblement positive (R. S. +).

dans un deuxième degré, la peau se surélève un peu et la macule est remplacée par une papule. On peut d'ailleurs souvent avoir une papule après 48 heures alors qu'il existait une macule après 24 heures. La réaction est dite moyennement positive (R. S. ++).

dans un troisième degré enfin, « apparaît de l'œdème. La papule présente des marbrures blanchâtres, quelquefois de petites vésicules et un peu d'eschgrification toute superficielle peut se produire ultérieurement ». La réaction est dite fortement positive (R. S. +++).

Sa signification

Cette réaction positive ne signifie pas que le sujet ne possède pas du tout d'antitoxine diphtérique dans son sérum, mais seulement qu'il possède moins de 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube de serum. Chez deux sujets dont l'un possèdera une quantité d'antitoxine évaluée à 1/40 d'unité antitoxique et dont l'autre ne possèdera pas du tout d'antitoxine, la réaction sera également positive et cependant l'un des deux se rapprochera plus de la dose immunisante que l'autre. Là encore, la réaction de Schick indique qu'une limite

n'est pas atteinte, elle ne renseigne pas sur la dose d'antitoxine pouvant exister dans le sérum au-dessous de cette limite.

Et cela rend précisément compte des différents degrés de réaction positive que l'on peut noter. Un sujet dont le sérum contient $1/40$ d'unité antitoxique par centimètre cube ne sera pas complètement sans défense contre l'infection diphtérique ; ses cellules cutanées ne baigneront pas dans des humeurs totalement dépourvues de corps immunisants ; elles seront un peu protégées contre l'action irritative de la toxine : pas assez pour que cette action se trouve totalement neutralisée et que l'on ait une réaction négative, suffisamment toutefois pour que cette action soit quelque peu paralysée et que la réaction ne soit pas faiblement positive. Un sujet au contraire dont le sérum ne contient pas du tout d'antitoxine sera tout à fait désarmé pour lutter contre l'infection diphtérique ; ses cellules cutanées baigneront dans des humeurs absolument dépourvues de corps immunisants ; la toxine diphtérique aura pleine liberté d'exercer sans frein contre elles son action irritative : la réaction Schick sera fortement positive.

PSEUDO-RÉACTION

Dans un troisième cas, on peut observer des phénomènes rappelant ceux que l'on note dans les cas de réaction positive, mais qui en diffèrent cependant par leur aspect, par leur évolution et par leur signification.

Son aspect

La pseudo réaction peut se présenter suivant deux modalités :

dans un premier degré, c'est une tache rouge plus ou moins large, mais dont les dimensions dépassent toujours celles de la surface occupée par le liquide injecté, à bords peu nets et plus estompés que dans la réaction positive.

dans un deuxième degré, la tache n'est plus d'une rougeur uniforme : elle se compose d'une partie centrale rouge sombre et d'un halo périphérique plus ou moins foncé dont les bords se dégradent insensiblement dans la peau saine.

Son évolution

Son évolution est différente aussi de celle de la réaction positive.

La pseudo-réaction apparaît dès la sixième ou huitième heure ; atteint son maximum en 30 ou 48 heures ; disparaît du troisième au quatrième jour, sans desquamer et sans laisser de traces.

Sa signification

La signification de cette pseudo-réaction enfin est toute autre que celle de la réaction positive.

On admet que ces pseudo-réactions sont dues à l'ac-

tion irritante transitoire des substances protéiniques résultant de l'autolyse des bacilles diphtériques dans le bouillon de culture qui sert à préparer la toxine. Une certaine quantité de ces substances protéiniques passent dans la toxine malgré le filtrage. Il s'agit donc d'une sensibilité particulière de la peau vis-à-vis de ces matières albuminoïdes et les pseudo-réactions peuvent être considérées comme une manifestation de nature urticarienne, rentrant dans le cadre de l'anaphylaxie.

Ces pseudo-réactions sont très importantes à connaître et il est capital de les différencier des réactions positives car, si on les confond avec elles, la réaction de Schick perd toute sa valeur. C'est la non différenciation de ces pseudo-réactions avec les réactions positives qui ont empêché la réaction de Schick de prendre en Autriche, où elle est née, l'essor auquel elle avait droit.

Grœr et Kassovitz en particulier publièrent les résultats des expériences suivantes : ils dosèrent simultanément par les procédés habituels, chez des accouchées et chez leur nouveau-nés, la quantité d'antitoxine contenue dans un centimètre cube de sérum. Ils trouvèrent que 84 o/o des mères et de leurs enfants possédaient dans leur sérum des quantités appréciables d'antitoxine. La fraction d'unité antitoxique était rigoureusement la même chez les mères et chez leurs nouveau-nés. Mais alors que les nouveau-nés avaient une réaction de Schick négative (ce qui était normal), certaines mères présentaient une réaction positive (ce qui était

paradoxal). 47, 5 o/o des mères ayant une quantité appréciable d'antitoxine dans leur sang réagissaient positivement au Schick et réagissaient même encore positivement quand on leur injectait de la toxine préalablement neutralisée in vitro par de l'antitoxine. De même, 8, 4 o/o des mères ne possédant pas d'antitoxine dans leur sérum donnaient une réaction positive quand on leur injectait dans la peau un mélange de toxine et d'antitoxine, celle-ci destinée à neutraliser celle-là. Il s'agissait là vraisemblablement de pseudo-réactions, mais ces faits d'apparence paradoxale mirent en doute la valeur de la réaction de Schick, d'autant plus que Grœr et Kassovitz se heurtèrent au même paradoxe en expérimentant chez des adultes.

Son diagnostic avec la réaction positive

Il est donc important de pouvoir différencier ces pseudo-réactions des réactions positives.

Remarquons d'abord que ces pseudo-réactions, fréquentes chez l'adulte (38 o/o pour Zingher ; jusqu'à 60 o/o pour Grœr et Kassovitz), sont absolument exceptionnelles chez les enfants au-dessous de huit ans.

Ceci posé, le diagnostic peut se faire :

par l'observation attentive de l'élément de réaction ; la réaction positive débute plus tard que la pseudo-réaction ; est plus limitée qu'elle ; évolue plus lentement ; et s'accompagne toujours de pigmentation et de desquamation.

par une injection indra-dermique témoin que l'on peut pratiquer de deux façons :

on pourrait, comme l'ont fait Groer et Kassovitz, injecter à l'autre avant-bras la même quantité de toxine exactement neutralisée par de l'antitoxine. Dans ce cas : 1° si l'injection témoin ne donne pas de réaction alors que l'injection primitive en a donné, la réaction primitive est bien une réaction positive due à l'influence de la toxine ; 2° si l'injection témoin donne une réaction semblable à l'injection primitive, la réaction primitive est une pseudo-réaction.

mais il est beaucoup plus simple de pratiquer une réaction témoin avec de la toxine chauffée, en procédant de la façon suivante : on pratiquera d'abord à l'avant-bras gauche, comme d'habitude, une injection intradermique avec de la toxine non chauffée ; on pratiquera ensuite à l'avant-bras droit une injection intradermique avec de la toxine chauffée (on chauffera la même toxine à 75 degrés au bain-marie pendant cinq minutes, ce qui aura pour résultat de détruire le toxine, mais ce qui sera sans action appréciable sur les matières albuminoïdes résultant de l'autolyse des bacilles diphtériques) ; deux cas pourront alors se produire : 1° il y aura réaction du côté gauche et absence de réaction du côté droit ; dans ce cas la réaction est bien due à la toxine et non aux matières protéiques et il s'agit bien d'une réaction positive ; 2° il y aura réaction à la fois du côté gauche et du côté droit ; dans ce cas, la réaction sera

due non plus à la toxine, mais aux matières protéïques et il s'agira d'une pseudo-réaction.

RÉACTION COMBINÉE

L'interprétation peut encore devenir plus délicate quand il s'agit d'une réaction combinée, c'est-à-dire de l'existence, chez le même sujet, d'une réaction positive et d'une pseudo-réaction.

Son aspect

On observe alors une partie centrale rouge, bien limitée correspondant à la réaction positive dont elle a les caractères ; et à la périphérie un halo plus ou moins rouge à bords dégradés, correspondant à la pseudo-réaction.

Son évolution

La partie centrale se pigmentera et desquamera laissant en fin de compte une aire brunâtre qui persistera pendant plusieurs semaines.

La zone périphérique n'aura qu'une existence transitoire et disparaîtra en quelques jours sans laisser aucune trace.

Sa signification

Les phénomènes réactionnels observés représentent

donc la somme des phénomènes dus à l'action irritative de la toxine sur les cellules dermiques et de ceux qui relèvent de l'action irritante transitoire des matières protéiques sur ces mêmes cellules.

Son diagnostic

On pourra là encore faire une injection intra-dermique témoin sur le bras droit avec la toxine chauffée. Il y aura une réaction, mais moins complète que sur l'avant-bras gauche car elle sera due uniquement à l'action irritante des matières protéiques. Il y manquera la partie centrale bien limitée observée pour la première piqûre.

TACHE ECCHYMOTIQUE

Enfin, MM. Jules Renault et P. P. Levy attirent l'attention sur ce fait que l'on doit se garder de prendre pour une réaction positive la légère tache ecchymotique que l'on peut voir apparaître chez l'enfant à la suite d'une intra-dermo-réaction et qui est due à l'ouverture par l'aiguille d'un capillaire.

C'est d'ailleurs un fait rare que nous n'avons constaté que deux fois sur 271 injections.

Le diagnostic s'en fait aisément, la tache ecchymotique ne disparaissant pas par la pression comme la macule de la réaction positive,

REMARQUES

La réaction de Schick, pratiquée telle que nous l'avons décrite, est absolument inoffensive. Elle ne s'accompagne en effet d'aucune réaction générale. Les accidents locaux que nous avons signalés (marbrures de la papule, vésiculés, escharification superficielle) sont exceptionnels si l'on s'en tient à la dilution et à la dose indiquées : nous ne les avons jamais observés au cours des injections que nous avons pratiquées.

Il est donc préférable de ne jamais employer des doses doubles de toxine ($1/25$ de la M. L. D.) ainsi que l'avait fait Moody dans le but de prouver l'existence d'une immunité plus forte : c'est alors que des réactions plus sévères pourraient apparaître.

On peut pratiquer la réaction de Schick chez tous les sujets, bien portants ou malades : l'existence d'un état cachectique prononcé (rachitisme) ou d'une maladie aiguë fébrile (fièvre typhoïde) ne constitue point une contre-indication.

On doit toujours, si l'on veut obtenir des résultats qui ne soient pas entachés de causes d'erreurs, employer une toxine bien dosée. Il est préférable, si possible, d'employer une toxine stabilisée, mais à défaut de cette toxine on pourra se servir d'une toxine fraîche, à condition que cette toxine soit pure, bien préparée, et que son équivalent toxique ait été récemment déterminé ; on pourra même la conserver pendant quelques jours à la

glacière sans qu'elle perde pour cela ses propriétés ; mais les dilutions devront toujours être employées le jour même de leur préparation et il sera encore préférable de faire la dilution au moment même de l'emploi.

En cas de réaction positive, il faudra toujours s'assurer que l'on ne se trouve pas en présence d'une pseudo-réaction.

PREUVES DE LA VALEUR DE LA RÉACTION DE SCHICK TIRÉES DE SON APPLICATION EN CLINIQUE

La réaction de Schick négative indique que le sérum d'un individu quelconque contient de l'antitoxine diphtérique et que la quantité de cette antitoxine est d'au moins 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube.

D'autre part, il résulte des recherches de Schick, Park, Bundesen et Zingher, que cette quantité minima est suffisante et nécessaire pour assurer l'immunité contre la diphtérie.

Il devra donc en résulter que :

tout individu ayant une réaction de Schick négative est immunisé contre la diphtérie, est réfractaire à cette infection, et qu'il ne pourra pas la contracter, même s'il est dans des conditions convenables de contamination.

tout individu ayant une réaction de Schick positive n'est pas immunisé contre la diphtérie, est réceptif à cette infection, et pourra la contracter s'il

se trouve dans des conditions convenables de contamination.

Voyons donc si les faits cliniques démontrent ces deux théorèmes. Nous verrons ensuite si la réaction perd de sa valeur quand on la pratique chez des sujets malades.

1° TOUT INDIVIDU AYANT UNE RÉACTION DE SCHICK
NÉGATIVE EST IMMUNISÉ CONTRE LA DIPHTÉRIE

Depuis que l'on pratique la réaction de Schick, on n'a pas signalé qu'il y ait eu un cas de sujet atteint de diphtérie, alors qu'il présentait une réaction négative.

Bundesen, opérant sur 800 sujets, trouva la réaction négative chez 60 o/o d'eux, et aucun de ces 60 o/o ne contracta la diphtérie dans la suite.

Zingher trouva une réaction de Schick négative chez 1200 scarlatineux. 15 o/o d'entre eux furent trouvés porteurs de bacilles virulents. Aucun cas de diphtérie ne se déclara chez ces 1200 sujets (il est à noter qu'aucune injection préventive de sérum antidiphtérique n'avait été pratiquée chez eux).

Blum pratiqua la réaction de Schick chez les enfants d'une institution israélite où la diphtérie régnait à l'état endémique. Il pratiqua 529 réactions. 364 furent négatives. Pas un seul cas de diphtérie ne s'est déclaré chez ces 364 enfants.

Elizalde rapporte les faits suivants : sur 38 enfants atteints de coqueluche, 23 avaient une réaction négative et 15 une réaction positive. La diphtérie se déclare chez ces enfants. Aucun des 23 ayant une réaction négative ne fut atteint.

MMrs. Jules Renault et P. P. Lévy rapportent les faits suivants : la diphtérino-réaction fut pratiquée chez 281 enfants appartenant à des milieux les uns extrêmement contaminés, d'autres moyennement contaminés, d'autres nullement contaminés par la diphtérie. Pas un cas de diphtérie ne se déclara chez les sujets qui avaient réagi négativement à l'injection de toxine, bien que 25 d'entre eux fussent trouvés porteurs de germes.

L'ensemble de ces résultats illustre d'une façon lumineuse la valeur de la réaction de Schick en démontrant que tout individu réagissant négativement est réfractaire à la diphtérie et n'en est pas atteint, même s'il vit au milieu de diphtériques.

2° TOUT INDIVIDU AYANT UNE RÉACTION DE SCHICK
POSITIVE EST RÉCEPTIF A LA DIPHTÉRIE

Cela ne veut pas dire que tout individu ayant une réaction de Schick positive contractera forcément la diphtérie, mais seulement qu'il n'est pas immunisé contre elle et qu'il peut en être atteint dans certaines conditions. La clinique doit donc nous montrer :

d'une part que tout individu contractant

la diphtérie a une réaction de Schick positive ;
d'autre part que tout individu réagissant positivement au Schick n'est pas forcément destiné à avoir la diphtérie.

*A. — Tout individu contractant la diphtérie
a une réaction de Schick positive.*

Cela est le corollaire de ce que nous venons de voir : un individu à Schick négatif ne pouvant contracter la diphtérie, tout individu qui contractera cette maladie aura forcément une réaction de Schick positive.

*B. — Tout individu ayant une réaction de Schick
positive ne contracte pas forcément la diphtérie*

Si nous reprenons les 38 sujets atteints de coqueluche cités par Elisalde, nous voyons que 10 avaient une réaction positive et que cinq furent atteints de diphtérie. 10 étaient donc réceptifs et cependant ne furent pas malades.

Mrs. Jules Renault et P. P. Lévy citent les faits suivants : 14 enfants ont une réaction de Schick positive et de plus sont porteurs de germes. 10 enfants seulement sont atteints par la diphtérie alors que les quatre autres y échappent.

Cela prouve que, pour que la diphtérie se déclare, un certain nombre de conditions doivent se trouver réalisées

dont l'une quelconque isolée ne suffit pas. Une réaction de Schick positive indique un terrain favorable, mais, sur ce terrain favorable, doit venir se greffer une cause déterminante : le bacille. Et ces deux causes, l'une prédisposante, l'autre déterminante, ne suffisent pas encore puisque des sujets réceptifs et porteurs de germes ne sont pas toujours atteints par la maladie. Une autre cause, occasionnelle, doit venir se surajouter aux deux autres. Peut-être cette cause est-elle une altération de la muqueuse (à laquelle les classiques attachent tant d'importance) comme tendrait à le prouver l'observation suivante : deux enfants ont une réaction de Schick positive et sont également porteurs de germes, mais l'un a une légère entérite alors que l'autre a la coqueluche ; ce dernier seulement est atteint de diphtérie : la cause occasionnelle ne serait-elle pas là l'état de sa muqueuse pharyngée plus altérée certainement que celle du petit entérique.

3° LA RÉACTION DE SCHICK CONSERVE-T-ELLE SA VALEUR QUAND ON LA PRATIQUE CHEZ DES INDIVIDUS MALADES

On pouvait se demander si la réaction de Schick, dont la valeur est indiscutable quand on la pratique chez des sujets sains, gardait la même valeur quand on la recherche chez des sujets déjà malades, atteints d'une affection aiguë ou chronique quelconque.

« Certains auteurs avaient prétendu que les tuber-

culeux réagissaient positivement non seulement à la tuberculine, mais encore à la toxine diphtérique. Ils en avaient conclu que cette réaction était due à une hypersensibilité de la peau des tuberculeux aux diverses toxines: Schick et Magyar, en se basant sur les observations de 315 enfants, soumis à la fois à l'épreuve de la tuberculine et de la toxine diphtérique, n'ont pu confirmer cette opinion. Les résultats furent en effet concordants dans 162 cas et discordants dans 133. » (Schick et Magyar).

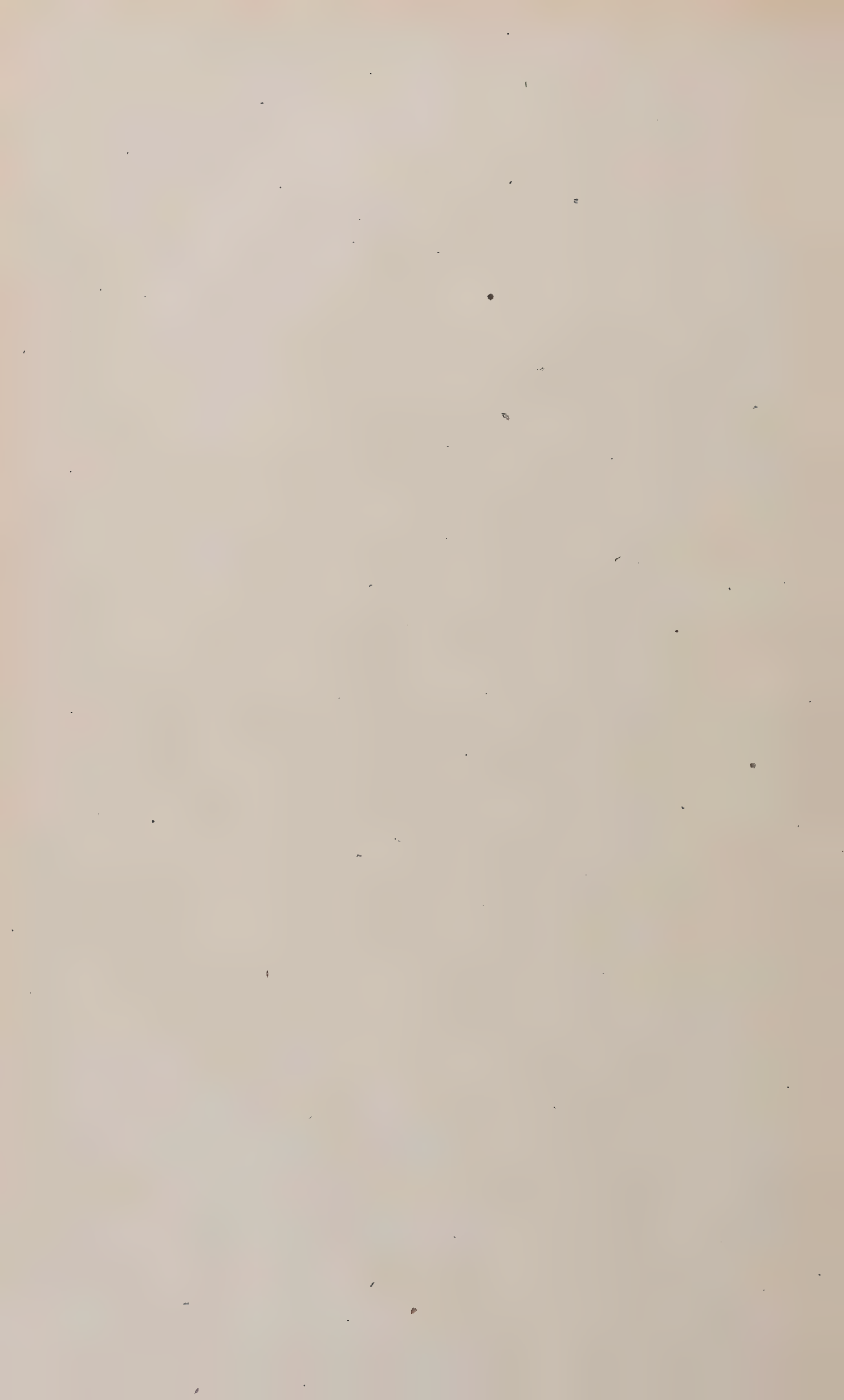
Karasawa et Schick ont recherché si la rougeole et l'influenza pouvaient exercer une influence sur la réaction et sont arrivés à des conclusions négatives. Il a semblé à MM. Aviragnet, Weil-Hallé et P. L. Marie que la réaction chez les rougeoleux pouvait être modifiée et devenir momentanément positive, mais ils reconnaissent que leur petit nombre d'expériences ne les autorise pas encore à des conclusions fermes. Il faudrait d'ailleurs pour que la réaction perdît sa valeur, démontrer que dans ce cas la R. S. est positive alors que le sérum contient 1/30 d'unité antitoxique ; si la R. S. devient positive parce que la quantité d'antitoxine diminue au dessous de 1/30 d'unité antitoxique sous l'influence de la rougeole elle garde toute sa valeur.

Nous avons vu que, pour la coqueluche, aucun des enfants à réaction négative n'avait eu la diphtérie et que seuls en avaient été atteints certains enfants présentant une réaction positive.

Messieurs Jules Renault et P. P. Lévy citent le cas

d'un enfant de deux ans qui « présentait l'aspect lamentable d'un grand rachitique » et était dans un état de cachexie très grave. Cet enfant, porteur de germes, avait une R. S. négative (il avait d'ailleurs eu la diphtérie un an auparavant). La diphtérie éclata dans la salle où se trouvait cet enfant en compagnie de dix autres : trois enfants furent atteints. On pouvait se demander si cet enfant, affaibli, cachectique, en plus porteur de germes, ne serait pas atteint, auquel cas la R. S. aurait été en défaut. Mais cet enfant échappa à la maladie et cela montre que la R. S., même chez des sujets minés par une maladie chronique et grave, garde toute sa valeur.

La réaction de Schick semble donc, jusqu'à preuve du contraire avoir autant de valeur quand on la pratique chez des sujets malades que lorsqu'on la recherche chez des individus sains.



APPLICATIONS PRATIQUES DE LA RÉACTION DE SCHICK

LA R. S. A PERMIS D'ÉTUDIER L'ÉTAT D'IMMUNITÉ
CONTRE LA DIPHTÉRIE D'UNE FAÇON GLOBALE

D'après les statistiques des différents auteurs qui ont le plus pratiqué la R. S., il résulte qu'un tiers environ des individus sont réceptifs à la diphtérie alors que les deux tiers y sont réfractaires.

Les chiffres suivants démontrent ce fait d'une façon éloquente :

Pour Schick	34,9 o/o	sont réceptifs.
Pour Park	38 o/o	— , —
Pour Zingher	31,2 o/o	— —
Pour Blum	31,2 o/o	— —
Pour J. Renault	38 o/o	— —

D'après ces chiffres, sur cent individus pris au hasard, il y en a donc 60 à 70 o/o qui sont immunisés contre la diphtérie, qui ne redouteront pas ses atteintes, même s'ils sont placés dans les conditions de contamination les plus favorables. Ainsi s'expliquent les faits, paradoxaux en apparence, que nous rapportions plus

haut, et l'on comprend maintenant pourquoi la diphtérie apparaissant dans une salle d'hôpital terrassera les uns tandis qu'elle respectera les autres, pourquoi Trousseau se badigeonnant la gorge avec de fausses membranes diphtériques est resté indemne.

Nous avons pratiqué dans le service de M. le docteur Jules Renault, à l'hôpital Saint-Louis (annexe Grancher) 271 réactions de Schick et nous avons trouvé :

119 réactions positives ;

152 réactions négatives ;

ce qui donnait un pourcentage de

43,9 réceptifs.

On remarque que ce pourcentage est un peu plus élevé que celui des auteurs précédents. Mais cela se comprend si nous faisons remarquer que nous n'avons opéré que chez des enfants de moins de quinze ans pour la plupart ; nous n'avons donc pas pu bénéficier du pourcentage beaucoup moins élevé que donne la réaction pratiquée chez des adolescents de plus de quinze ans et surtout chez les adultes, comme nous le verrons au paragraphe suivant.

LA R. S. A PERMIS D'ÉTUDIER L'ÉTAT D'IMMUNITÉ
CONTRE LA DIPHTÉRIE, AUX DIFFÉRENTS AGES DE LA VIE

Depuis que, à la suite des travaux de Bretonneau et de Trousseau la diphtérie a été individualisée, on a pu remarquer qu'on l'observe surtout à certaines périodes de la vie et que tous les âges n'y sont pas également

prédisposés. On savait que cette maladie, exceptionnelle chez le nourrisson au-dessous de trois mois, relativement peu fréquente dans les deux premières années de la vie, atteignait surtout les enfants de deux à sept ans chez lesquels elle causait de véritables ravages avant la découverte du sérum antidiphthérique, pour diminuer ensuite progressivement jusqu'à vingt ans et devenir de nouveau très rare à partir de cet âge. Il y avait évidemment une cause pour expliquer cette courbe d'abord ascendante puis descendante à mesure que l'âge avançait, et cette cause devait être un état d'immunité variant avec l'âge.

La réaction de Schick permet de se rendre compte que la cause de cette immunité réside précisément dans la présence d'une quantité d'antitoxine dans le sérum humain, variable aux différents âges de la vie.

Les tableaux fournis par les différents auteurs qui se sont occupés de la question et en particulier par Park et Zingher sont tout à fait suggestifs. Il résulte de ces tableaux, résumant des milliers d'expériences, que la réaction de Schick est positive dans :

au-dessous de 3 mois	15 o/o des cas
de 3 à 6 mois	30 o/o —
de 6 mois à 1 an	60 o/o —
de 1 an à 2 ans	70 o/o —
de 2 ans à 3 ans	60 o/o —
de 3 ans à 5 ans	40 o/o —
de 5 ans à 10 ans	30 o/o —
de 10 ans à 20 ans	20 o/o —
au-dessus de 20 ans	15 o/o —

Les résultats obtenus par Schick lui-même et portant sur 747 observations sont un peu différents. Pour cet auteur la réaction est positive dans :

pour les nouveaux-nés	7 o/o des cas
dans la première année	43 o/o —
de 2 à 5 ans	63 o/o —
de 5 à 15 ans	50 o/o —

Nos expériences personnelles sont trop peu nombreuses pour que l'on puisse établir des tables de réceptivité suivant l'âge ayant une valeur. Voici cependant les résultats que nous avons obtenus :

de 6 mois à un an :
12 R. S. pratiquées ;
7 positives ;
5 négatives ;
soit 58 o/o de réceptivité.

de 1 an à 2 ans :
26 R. S. pratiquées ;
18 positives ;
8 négatives ;
soit 69 o/o de réceptivité.

de 3 ans à 10 ans :
146 R. S. pratiquées ;
62 positives ;
84 négatives ;
soit 43 o/o de réceptivité.

de 10 ans à 15 ans :
87 R. S. pratiquées ;
36 positives ;
51 négatives ;
soit 41 o/o de réceptivité.

LA R. S. CHEZ LES ACCOUCHÉES ET LEURS NOUVEAU-NÉS

Les tableaux du paragraphe précédent et principalement celui de Park et de Zingher nous montrent que la réaction de Schick n'est positive que dans 15 o/o des cas : d'une part chez les nourrissons au-dessous de trois mois, et d'autre part chez les adultes au-dessus de vingt ans. Cette constatation permet déjà de prévoir qu'il doit exister un rapport entre l'immunité des premiers jours de la vie et l'immunité de l'âge adulte, la première ne devant être que la seconde transmise par la mère. il est logique de penser que les corps immunisants antidiphthériques contenus dans le sérum maternel passent à travers le placenta comme à travers un filtre, et se trouvent ainsi transmis à l'enfant.

Des recherches plus précises ont été faites par différents auteurs qui ont montré que la réaction de Schick était toujours de même sens chez le nouveau-né et chez sa mère : quand la réaction est positive chez la mère, elle l'est aussi chez le nouveau-né ; quand elle est négative chez le nouveau-né, c'est qu'elle est négative chez la mère. L'immunité du nouveau-né n'est donc que celle de la mère transmise à son enfant et cela explique bien son caractère transitoire. L'immunité de la mère est une immunité active et par conséquent durable ; l'immunité du nourrisson est au contraire une immunité passive, comparable à l'immunité que confère une in-

jection de sérum antidiphtérique, et par conséquent transitoire. L'enfant paraît venir au monde avec une certaine dose d'antitoxine qu'il doit à sa mère ; cette dose s'use dans les premières semaines de la vie, et celà explique qu'un nourrisson puisse avoir une réaction de Schick négative à un mois alors qu'elle deviendra positive à quatre mois. Elle pourra ensuite redevenir négative quand l'enfant grandira et aura fabriqué de l'antitoxine pour son propre compte, sous une influence variable (peut-être, comme le pensent un certain nombre d'auteurs et en particulier M. Louis Martin, parce que, à un moment donné il fera une angine rouge, légère, cliniquement banale bactériologiquement diphtérique contre laquelle il réagira en produisant de l'antitoxine) : cette seconde immunité sera active alors que la première n'était que passive.

A propos de cette question de la transmission de l'immunité de la mère à son enfant, une autre hypothèse a été soulevée. Schmid et Pflanz, ayant trouvé, dès 1896, de l'antitoxine dans le lait des nourrices, et d'autre part la réaction de Schick s'étant montrée négative dans une proportion de 85 o/o après vingt ans, et par conséquent chez la majorité des nourrices, certains auteurs ont pensé que la mère pouvait continuer à entretenir l'immunité chez son nourrisson tant que dure l'allaitement maternel (Nathan). Dans ce cas, les corps immunisants pourraient passer par le lait, de la mère à l'enfant. A la transmission de l'immunité par les corps immunisants maternels passant à travers le placenta,

s'ajouterait la transmission de l'immunité par les corps immunisants maternels passant par le lait. A cette hypothèse, on peut déjà objecter théoriquement que le nombre des enfants nourris au sein jusqu'à un an est supérieur au nombre des enfants qui, à un an, présentent une réaction de Schick négative, ce qui tend à montrer que l'entretien de l'immunité passive par le lait est tout au moins problématique. Les quelques expériences que nous avons pu faire à ce sujet, corroborent cette opinion.

Nous avons pu pratiquer la réaction Schick chez quatre mères et chez leurs quatre nourrissons. Nous avons constaté que, dans deux cas la réaction était de même sens : positive chez une mère et son nourrisson ; négative chez une autre mère et son nourrisson : dans ces deux cas, les nourrissons étaient âgés respectivement de trois et de deux mois. Mais dans deux autres cas, la réaction était de sens inverse, négative chez les deux mères et positive chez les deux nourrissons âgés respectivement de seize et de dix-huit mois. Il semble donc, par ces deux observations, que l'immunité ne puisse pas être entretenue par l'allaitement maternel, tout au moins quand le nourrisson a déjà dépassé les premiers mois de la vie.

LA R. S. CHEZ LES ENFANTS D'UNE MÊME FAMILLE

Abstraction faite des nourrissons qui bénéficient

de l'immunité maternelle, Bundesen et Johnson ont montré que, le plus souvent, les enfants d'une même famille présentent la même réaction de Schick. Si le plus jeune présente une réaction négative, tous les autres présentent une réaction également négative ; si le plus vieux a une réaction positive, tous les autres ont aussi la même réaction.

Zingher, partant de ces faits, se demande si, dans ces cas, la présence ou l'absence d'antitoxine dans le sérum de ces sujets ne seraient pas sous la dépendance d'influences héréditaires qu'on ne peut point encore expliquer, mais qui n'en seraient pas moins capables d'exercer une action sur le développement de l'immunité. Dans ces cas, l'immunité définitive serait encore due aux procréateurs et n'aurait pas besoin, pour apparaître, de l'action excitante d'une cause pathogène extrinsèque comme le pense M. Louis Martin. L'application clinique de la réaction de Schick jette donc, encore ici, une lueur sur le problème si complexe de l'immunité.

Blum d'ailleurs, ayant fait des observations sur les enfants de 21 familles n'arrive pas aux mêmes conclusions que Bundesen et Johnson. Dans seize d'entre elles, deux enfants au plus ont la même réaction. Dans trois autres, le membre le plus jeune a une réaction négative. Dans deux autres enfin, le membre le plus jeune a une réaction négative et le plus vieux une réaction positive : dans ces deux derniers cas l'enfant le plus jeune avait trois mois et bénéficiait donc de l'immunité maternelle.

M^{me}s. Jules Renault et Pierre Paul Lévy trouvèrent chez les deux enfants d'une même famille dont l'un avait contracté la diphtérie la même R. S. positive. La mère avait aussi une R. S. positive.

Nous avons pu pratiquer la réaction de Schick chez les frères et sœurs de 7 familles :

dans 5 cas, la R. S. fut négative.

dans 3 de ces cas, il s'agissait pour chaque famille de deux frères âgés respectivement de : 5 et 7 ans ; 7 et 9 ans ;

dans un cas, il s'agissait de 4 frères âgés de 5, 8, 10 et 12 ans.

dans le dernier cas, il s'agissait de deux sœurs de 12 et 14 ans, toutes les deux hébergeant dans leur gorge du bacille moyen. Pour ces deux sœurs la réaction avait déjà été pratiquée 42 jours auparavant et était également négative, mais à ce moment la plus jeune seule hébergeait du bacille moyen.

dans deux cas, la R. S. ne fut pas de même sens.

dans un cas, un frère âgé de 15 mois réagissait positivement et l'autre âgé de 4 ans négativement.

dans l'autre, une sœur âgée de 4 ans réa-

gissait positivement, et l'autre âgée de 5 ans $1/2$ négativement.

En résumé, dans ces sept familles, les enfants de la même famille avaient la même réaction dans cinq cas ; dans les deux cas où la réaction était différente, c'est le plus jeune qui réagissait positivement.

LA R. S. CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'ANGINE DIPHTÉRIQUE
ET N'AYANT PAS REÇU D'INJECTION DE SÉRUM
ANTIDIPHTÉRIQUE

Si l'on pratique la réaction de Schick chez un malade atteint d'angine diphtérique avant toute injection de sérum antidiphtérique, la réaction est toujours positive comme le laissait d'ailleurs prévoir la théorie. En effet, si le malade a été atteint, c'est qu'il avait moins d'un trentième d'unité antitoxique par centimètre cube de sérum et l'on sait que, dans ces conditions, la R. S. est toujours positive. Mais ce malade pourra ne pas avoir du tout d'antitoxine dans son sérum, ou en avoir une petite quantité quoique inférieure à $1/30$ d'unité antitoxique ; autrement dit, il pourra être absolument sans défense contre l'infection diphtérique, ou il pourra au contraire se défendre dans une certaine mesure ; s'il est sans défense, la maladie risquera d'être plus grave, s'il se défend un peu, le danger pourra être moins grand. Comme, parallèlement, la R. S. sera, suivant la valeur

de la quantité d'antitoxine présente, faiblement positive, ou moyennement positive, ou fortement positive, on pourra d'après ces caractères établir dans une certaine mesure le pronostic de la maladie. C'est d'ailleurs une méthode qui n'est pas à conseiller : la R. S. demandant au moins 24 heures avant de présenter ses caractères définitifs, il serait criminel, en présence d'une angine diphtérique, d'attendre ce résultat avant de pratiquer l'injection de sérum, que l'on doit faire d'ailleurs, même dans les cas les plus bénins.

Zingher cependant n'a pas craint de laisser évoluer naturellement et sans traitement sérothérapique quatre angines diphtériques qui se présentaient cliniquement comme très bénignes. Il a constaté que la R. S. était restée positive pendant toute l'évolution de la maladie et qu'elle était encore positive plusieurs semaines après la disparition des fausses-membranes. Cela semblerait montrer qu'il existe deux facteurs dans l'immunité antidiphtérique : une immunité antibactérienne et une immunité antitoxique. Dans les quatre cas de Zingher, l'immunité antibactérienne s'est établie puisque l'angine a disparu mais l'immunité antitoxique ne s'est pas développée parallèlement puisque la R. S. est restée positive. Il ne s'agit d'ailleurs là que d'une hypothèse ; il ne faut pas oublier que la R. S. ne devient négative que si le sérum contient au moins 1/30 d'unité antitoxique par centimètre cube. Peut-être, chez ces quatre sujets s'est-il développé de l'antitoxine, mais en petite quantité et peut-être cette antitoxine n'a-t-elle jamais atteint la valeur

de 1/30 ce qui expliquerait la persistance d'une R. S. positive.

Nous n'avons pas eu l'occasion de pratiquer la réaction de Schick chez des malades atteints d'angine diphtérique avant le traitement par le sérum.

LA R. S. CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE DIPHTÉRIE
ET TRAITÉS PAR LES INJECTIONS DE SÉRUM.

La réaction de Schick, positive chez un malade atteint d'angine diphtérique non encore traitée par le sérum, devient rapidement négative quand l'injection de sérum a été pratiquée, ce qui se conçoit aisément, puisque le sérum de cheval contient de l'antitoxine.

Ce fait a été vérifié par de nombreux auteurs et récemment encore par MM. Jules Renault et P. P. Lévy chez treize enfants atteints d'angine diphtérique et traités par le sérum.

On peut d'ailleurs distinguer deux cas, ainsi que le fait remarquer M. Louis Martin :

dans les cas de diphtérie grave, où il est logique d'admettre que l'immunité, même acquise, a du mal à s'établir, la R. S. restera plus longtemps positive ;

elle deviendra au contraire rapidement négative dans les cas de diphtérie bénigne car alors l'immunité s'établira plus vite.

La R. S. nous apparaît donc ici comme une méthode capable de nous renseigner sur le pronostic d'une diphthérie traitée par injections sériques et sur la façon dont le malade réagira contre l'infection.

Nous avons pratiqué la R. S. chez 10 enfants atteints d'angine diphthérique, de pronostic favorable puisqu'aucune n'a amené de complication mortelle, et traitées par le sérum. Dans tous les cas la R. S. fut négative.

LA R. S. COMME MOYEN DE DIAGNOSTIC DANS LES CAS D'ANGINE DOUTEUSE

En cas d'angine douteuse, il est de règle de faire instituer le traitement sérothérapique : s'il s'agit d'une diphthérie, le malade ne fera qu'en bénéficier ; s'il s'agit d'une angine banale, l'injection de sérum ne peut occasionner aucun préjudice appréciable. Nous ne conseillerons donc pas, dans ces cas, de s'adresser à la R. S. pour faire un diagnostic mais nous transcrivons ici l'histoire d'un petit malade rapportée par M^{rs}. Jules Renault et P. P. Lévy qui nous paraît tout à fait instructive.

Il s'agit d'un enfant entré le 5 Janvier 1920 à l'hôpital Saint-Louis (annexe Grancher), salle Sevestre, pour une angine blanche. « L'ensemencement sur sérum coagulé donne une culture de bacilles courts et grêles. Trois jours après, la R. S. est pratiquée. Au cours de la visite, on demande quel traitement a subi l'enfant car sa pancarte ne portait pas la mention habi-

tuelle de l'injection de sérum anti-diphtérique. L'infirmière répond qu'il a dû être injecté le 5 Janvier à son entrée. Or l'enfant présentait sur son avant-bras la marque d'une réaction de Schick nettement positive. Nous objectons à l'infirmière qu'elle doit faire erreur, et que sans doute le petit malade n'a pas reçu de sérum antidiphtérique. Après enquête et vérification auprès de la surveillante, on apprend qu'aucune injection sérique n'a été faite. D'ailleurs le bacille isolé dans sa gorge ne poussait pas en profondeur sur la gélose et il était inoffensif pour le cobaye. Il s'agissait donc d'une angine blanche chez un porteur de pseudo-bacilles diphtériques. Dans ce cas la réaction nous avait servi de contrôle et nous avait permis de redresser une erreur de renseignements ».

Une seconde observation rapportée par les mêmes auteurs est peut être encore plus suggestive. Il s'agit cette fois d'une petite malade chez laquelle la réaction de Schick, pratiquée quelques jours auparavant avait été négative, et qui hébergeait dans sa gorge du bacille diphtérique moyen. Cette enfant était donc réfractaire à la diphtérie. Une angine blanche se développa chez elle. L'exsudat bourbeux et peu adhérent était bien plus celui d'une angine pultacée que la fausse membrane d'une diphtérie. Il est probable cependant qu'en dehors de la notion d'immunité fournie par la R. S., on aurait fait chez une enfant hébergeant du bacille moyen dans sa gorge et présentant une angine blanche, du sérum antidiphtérique. La R. S. démontrant l'existence d'anti-

toxine dans le sang et d'une quantité suffisante d'antitoxine, les auteurs ne pratiquèrent aucune injection de sérum et la petite malade guérit en deux jours. Son bacille était bien virulent puisque, inoculé au cobaye, il le tua en 36 heures et que l'autopsie montra les lésions classiques de la diphtérie expérimentale. Il s'agissait donc d'une angine pullacée, évoluant chez un porteur de germes non réceptif à la diphtérie. La réaction de Schick a permis, là, de ne pas pratiquer de sérum et ceci en toute sécurité ; ce que l'on aurait sûrement pas osé faire sans s'appuyer sur une notion précise de l'état d'immunité de l'enfant.

LA R. S. COMME MOYEN D'ÉTUDE DE LA DURÉE DE L'IMMUNITÉ
ACQUISE PAR LE TRAITEMENT SÉROTHÉRAPIQUE

On sait qu'un sujet atteint d'angine diphtérique traité par les injections de sérum antidiphtérique peut, une fois guéri, contracter au bout d'un certain temps une nouvelle angine diphtérique ; autrement dit la diphtérie ne confère pas forcément l'immunité.

La R. S., ici encore, éclaire le problème de l'immunité temporaire produite par la sérothérapie antidiphtérique.

La R. S., positive avant l'injection de sérum, négative après cette injection, peut redevenir positive au bout d'un certain temps, ce qui montre que le sujet, temporairement immunisé par l'antitoxine contenue dans le

sérum de cheval, peut se montrer de nouveau réceptif après une période variable.

Moody, expérimentant sur 316 enfants, trouve que, dans 24 o/o des cas, la R. S. redevenait positive quatre semaines après l'injection de sérum.

Cela montre qu'après une injection de sérum chez un malade atteint de diphtérie, deux éventualités peuvent se produire :

ou bien l'immunité donnée par le sérum se transformera en une immunité définitive qui durera autant que l'individu, et le rendra pour toujours réfractaire à la diphtérie. La R. S. dans ce cas restera toujours négative.

ou bien cette immunité sérique sera toute provisoire, ne durera qu'un temps plus ou moins long. L'individu reviendra réceptif à la diphtérie en même temps que la R. S. pratiquée à nouveau chez lui reviendra positive.

On voit donc l'intérêt qu'il peut y avoir à pratiquer tous les quinze jours environ la R. S. chez les malades traités par le sérum. On verra ainsi s'ils restent immunisés ou s'ils redeviennent réceptifs ; on saura par suite s'il y a lieu de leur faire une nouvelle injection ou si l'on a le droit de s'en abstenir.

Dans cet ordre d'idées, la R. S. a encore permis de se rendre compte que l'immunité conférée par réinjection d'une nouvelle dose de sérum persiste moins longtemps que celle donnée par une première injection, et ne dure

guère que 8 à 10 jours. Elle confirme ainsi les idées qui avaient été acquises sur ce point expérimentalement par MM. Pirquet, Weil Hallé et Lemaire.

LA R. S. COMME MOYEN DE CONTROLE
DE L'ÉTABLISSEMENT D'UNE IMMUNITÉ NATURELLE.

Il est facile, par la réaction de Schick pratiquée à intervalles assez éloignés chez les mêmes sujets de se rendre compte de l'établissement chez eux d'une immunité naturelle contre la diphtérie.

Nous avons eu l'occasion de pratiquer, à 42 jours d'intervalle, la R. S. chez 11 enfants.

Dans la première séance d'intra-dermo-réaction, 8 enfants présentaient une réaction négative et 3 une réaction positive. Aucune injection de sérum ne fut faite chez ces enfants.

Dans la seconde séance, les 8 enfants à réaction négative présentaient toujours la même réaction. Des 3 enfants qui présentaient primitivement une réaction positive :

un seul, âgé de huit ans, présentait toujours la même réaction ;

les deux autres, âgés de quatre ans et de quatre ans et demi, présentaient une réaction négative.

Ces deux derniers enfants, en l'espace de six semaines, s'étaient donc immunisés naturellement contre la diphtérie.

LA R. S. CHEZ LES PORTEURS DE BACILLES DIPHTÉRIQUES

« Les porteurs de bacilles diphtériques sont des sujets dont le pharynx héberge un germe de la morphologie du bacille de Klebs Löffler et qui, purifié, pousse en profondeur dans la gélose ». (J. Renault et P. P. Lévy).

Chez de tels sujets, la R. S. peut être positive ou négative.

Porteurs à R. S. négative

La R. S. négative indique que les porteurs ne sont pas dangereux pour eux-mêmes. Ils ont de l'antitoxine dans leur sérum, et les bacilles diphtériques pourront impunément vivre dans leurs gorges sans qu'on ait à craindre chez eux l'apparition d'une manifestation de l'infection diphtérique.

S'ils ne sont pas dangereux pour eux-mêmes, ils constituent en revanche pour la société un danger énorme car, porteurs de microbes virulents, ils les dissémineront un peu partout et dans un rayon d'autant plus étendu que, n'étant eux-mêmes jamais atteints, ils continueront à aller et venir. Cette catégorie peut être nombreuse, puisque, sur 39 porteurs MM. Jules Renault et P. P. Lévy en ont trouvé 25 à réaction de Schick négative.

Porteurs à R. S. positive

— Les porteurs de germes à réaction positive sont au contraire dangereux et pour eux-mêmes et pour les autres.

Pour les autres, ils constituent le même danger que les précédents, peut être un peu diminué par ce fait qu'ils ont de grandes chances d'être atteints eux-mêmes un jour et par suite immobilisés.

Pour eux, on doit craindre d'un instant à l'autre l'éclosion d'une angine diphtérique, puisque la R. S. montre qu'ils n'ont pas d'antitoxine dans leur sang et qu'ils sont de ce fait vulnérables. On peut d'ailleurs les classer en deux catégories :

ceux qui réceptifs et porteurs contracteront la diphtérie. Ce sont les plus nombreux : 10 sur 14, soit 71 o/o dans une statistique de MM. Jules Renault et P. P. Lévy.

ceux qui réceptifs et porteurs ne contracteront pas la diphtérie. C'est le petit nombre : 4 sur 14, soit 29 o/o dans la même statistique.

La R. S. montre là l'existence possible de porteurs réceptifs ne contractant pas la diphtérie. Elle prouve comme nous l'avons déjà signalé plus haut qu'un bacille virulent vivant sur un terrain favorable ne suffit pas toujours à donner la maladie, et que l'adjonction d'une cause occasionnelle paraît encore nécessaire.

LA R. S. EN CAS D'ÉPIDÉMIE

D'après tout ce qui précède, on peut prévoir que la R. S., pratiquée d'une façon systématique en temps d'épidémie peut rendre des services.

1° Elle permet de séparer les réceptifs des réfractaires

Elle permettra en effet, en 24 heures, de faire deux lots des sujets exposés à la maladie : d'une part les réceptifs, d'autre part les réfractaires ; de distinguer ceux qui risquent de contracter la diphtérie, de ceux qui n'ont pas à en redouter les atteintes.

On voit tout de suite quelles déductions pratiques on peut tirer de cette séparation : les réceptifs recevront immédiatement une injection préventive de sérum antidiphtérique ; les réfractaires n'en auront nul besoin. On réalisera ainsi une économie énorme de sérum en ne l'administrant qu'à ceux qui ne peuvent pas s'en passer. On évitera de plus de sensibiliser inutilement des enfants, dont le nombre peut être évalué à 60 o/o.

2° Mais il lui faut au moins vingt-quatre heures pour donner une réponse précise et certaine

Mais une objection se pose aussitôt. La réaction de Schick est une excellente méthode à qui l'on peut demander quel est l'état d'immunité ou de réceptivité

d'un individu vis-à-vis de la diphtérie ; mais il lui faut un minimum de 24 heures pour donner une réponse certaine.

Et a-t-on le droit, dans une épidémie, d'attendre 24 heures avant d'agir ?

Si parfois, quand il s'agit d'épidémie localisées et quand la maladie semble légère, on peut se permettre ce délai ; dans d'autres cas au contraire, d'épidémies rapidement extensives, où l'affection prend d'emblée un caractère de sérieuse gravité, faisant redouter une léthalité élevée, il serait criminel de ne pas agir tout de suite par les moyens les plus efficaces. Il ne faut plus alors parler d'économies de sérum quand des vies humaines sont en jeu ; il faut encore moins hésiter à sensibiliser même inutilement quelques individus : l'apparition possible, mais le plus souvent problématique, de certains accidents anaphylactiques ultérieurs ne doit plus nous arrêter. Il faut faire du sérum, en user largement, et la réaction de Schick passe alors au second plan.

3° N'y aurait-il pas moyen d'obtenir une réponse plus précoce ?

La principale critique que l'on puisse formuler contre la réaction de Schick en temps d'épidémie étant cette lenteur relative d'apparition qui ne permet pas de l'utiliser dans les cas pressés, nous nous sommes demandés, avec Monsieur Paul Lévy, s'il n'y aurait pas un moyen

permettant d'obtenir une réponse plus précoce. Nous avons recherché si l'injection intra-dermique de toxine diphtérique ne donnait pas, au bout de quelques heures au point d'inoculation, une formule leucocytaire spéciale, permettant de savoir si la réaction serait positive ou négative.

Pour que cette méthode ait de la valeur, il aurait fallu trouver une formule particulière en cas de réaction positive, différente de la formule des pseudo-réactions et de celle des réactions négatives.

Nous avons tout d'abord examiné la formule de la sérosité obtenue par grattage des éléments de 14 réactions de Schick positives. Le nombre de nos expériences est trop restreint pour que nous ayons pu nous permettre d'établir des conclusions précises. Néanmoins dans ces quatorze cas, nous avons trouvé une réaction leucocytaire un peu spéciale portant principalement sur une augmentation plus ou moins sensible des mononucléaires dont le nombre variait de 50 à 77 o/o.

Il était dès lors intéressant de savoir si cette mononucléose apparaissait déjà quelques heures seulement après l'injection intradermique de toxine diphtérique. Nous avons donc pratiqué de nouveau la réaction de Schick chez les mêmes sujets (nous savions qu'il s'agissait d'une réaction devant être positive) et nous avons examiné la sérosité au point d'inoculation six heures après l'injection de toxine. Malheureusement, nous n'avons trouvé aucune formule spéciale à ce moment,

permettant d'affirmer, ayant l'apparition de toute rougeur, que la réaction serait positive.

Bien que le nombre de nos expériences soit très minime, il ne nous semble donc pas que l'on puisse actuellement, par ce procédé, hâter la réponse d'une réaction de Schick et être fixé, au bout de très peu de temps, sur le caractère positif ou négatif de la réaction.

4° Elle ne donne aucun renseignement sur les porteurs de germes réfractaires

Un autre problème d'ailleurs doit aussi se résoudre en cas d'épidémie, car, à côté de la santé de l'individu, entre en ligne de compte celle de la collectivité.

La réaction de Schick nous renseigne sur l'immunité; elle nous laisse dans l'ignorance la plus complète en ce qui concerne les porteurs de germes. Or nous savons quel danger ils constituent pour la société. Un porteur de germes peut avoir une réaction négative, être par conséquent immunisé, sans être pour cela inoffensif, bien au contraire.

La recherche de la réaction de Schick ne doit donc pas dispenser de la recherche simultanée des porteurs et ces deux méthodes :

1° réaction de Schick ;

2° dépistage des porteurs de germes ;

doivent marcher de pair mais ne s'exclure ni l'une ni l'autre.

La Réaction de Schick, pratiquée seule, pourrait nous inciter à ne pas nous occuper des réfractaires porteurs de bacilles, dangereux pour autrui et qu'il faut isoler.

La recherche des porteurs, pratiquée seule, laisserait passer les réceptifs non porteurs, mais pouvant le devenir d'un moment à l'autre, dangereux dès lors pour eux, et qu'il faut soigner.

En résumé, la réaction de Schick, en cas d'épidémie, peut donc être regardée comme un moyen d'investigation capable de rendre des services dans certains cas, s'ajoutant aux autres procédés employés avant elle mais ne les supplantant nullement.

LA R. S. MOYEN DE CONTROLE DANS L'IMMUNISATION ACTIVE CONTRE LA DIPHTÉRIE

Au contraire, elle constitue le moyen de contrôle de choix dans les recherches de l'immunisation active contre la diphtérie.

Ces recherches, dont on trouve le point de départ en Allemagne en 1917, dans un rapport de Behring, sont aujourd'hui activement poussées en Amérique sous l'impulsion de Park et de Zingher.

La méthode consiste à déterminer chez l'individu une immunité active par des injections successives d'un mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques.

La R. S. permet de suivre pas à pas et presque au jour le jour les progrès du développement de cette immunité.

Elle a déjà permis de se rendre compte que 90 à 95 o/o des individus étaient immunisés après trois injections du mélange toxine-antitoxine.

Cette méthode étant encore nouvelle, on ne sait si l'immunisation active est une immunisation définitive, mais la R. S. pratiquée chez des individus que l'on pourra suivre pendant de longues années renseigner d'une façon nette et précise sur la durée de cette immunité.

S'il arrive un jour, et souhaitons que ce jour soit prochain, que la vaccination antidiphtérique mise au point soit aussi efficace que la vaccination Jennérienne, la R. S. n'aura pas perdu son intérêt : elle permettra encore d'éviter une première vaccination à ceux qui seront immunisés naturellement et de limiter la pratique de la vaccination aux seuls sujets qui seront reconnus réceptifs.

CONCLUSIONS

1° La réaction de Schick est une réaction biologique dont le but est de déterminer l'état d'immunisation des individus contre la diphtérie.

2° Née en Autriche en 1913, elle n'y a pas été accueillie avec beaucoup de succès, probablement à cause de l'existence possible de pseudo-réactions que Schick n'avait pas su distinguer mais que les auteurs Américains ont parfaitement différenciées. Sous l'influence de Park et de Zingher qui ont compris toute sa valeur, elle est employée journellement et sur une grande échelle aux Etats-Unis. Elle commence seulement à être connue en France où elle est encore peu appliquée.

3° Elle montre que les sujets qui réagissent négativement à l'injection intra-dermique d'une petite quantité de toxine diphtérique ne contractent jamais la diphtérie, et cela parce qu'ils possèdent par centimètre cube de sérum au moins un trentième d'unité antitoxique.

4° Elle montre au contraire que ceux qui réagissent positivement à cette injection sont réceptifs à la diphtérie, mais ne la contractent pas forcément, même s'ils sont porteurs de germes.

5° D'une application simple, d'une interprétation facile, elle constitue un progrès réel sur les méthodes employées avant son apparition pour la recherche du pouvoir immunisant des sérums contre la diphtérie.

6° Sa valeur est la même chez tous les individus, qu'ils soient en bonne santé ou qu'ils se trouvent sous l'influence d'une maladie aiguë ou chronique.

7° Permettant de savoir rapidement si un sujet quelconque est réceptif ou réfractaire à la diphtérie, elle a contribué à éclairer d'une lueur nouvelle le problème encore si obscur de l'immunité contre la diphtérie. Dans ce sens et par elle, on a pu étudier :

l'état d'immunité contre la diphtérie d'une façon globale ;

l'état d'immunité contre la diphtérie aux différents âges de la vie ;

la transmission de l'immunité des mères à leurs enfants ;

l'immunité chez les enfants d'une même famille ;

le développement de l'immunité chez les sujets atteints de diphtérie :

d'une part, chez ceux qui ne sont pas

traités par le sérum antidiphtérique;
d'autre part, chez ceux qui subissent
le traitement sérothérapique ;
la durée de l'immunité due au traitement
sérothérapique ;
le développement de l'immunité naturelle.

8° Elle a pu parfois permettre d'établir d'une façon plus certaine le diagnostic d'une angine douteuse.

9° Elle a permis de distinguer chez les porteurs de germes diphtériques :

- d'une part, les porteurs réfractaires, les plus dangereux pour la société ;
- d'autre part, les porteurs réceptifs, dangereux pour la société et pour eux-mêmes.

10° En cas d'épidémie, elle permet de séparer les réceptifs des réfractaires et de ne traiter par le sérum que les premiers, d'où économie de sérum ; mais cela seulement si l'épidémie ne s'étend pas trop rapidement et si le génie épidémique n'est pas trop mauvais ; elle réclame en effet 24 heures au moins pour donner une réponse précise, et parfois il n'est pas permis d'attendre autant avant d'agir.

11° Sa principale application paraît être dans l'étude du développement d'une immunité active comme on tente de la réaliser aux Etats-Unis. Elle permet alors de suivre pas à pas le développement de cette immunité et constitue par suite un moyen de contrôle excellent.

12° C'est donc une réaction de valeur, facile à appliquer, très utile pour la recherche de l'immunité antidiphtérique quand on ne se trouve pas pressé par les circonstances ; mais son application n'est pas pratique quand on doit agir vite, en particulier en temps d'épidémie.

Vu : le Président de Thèse,
MARFAN.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
POINCARÉ.

BIBLIOGRAPHIE

ABEL Rudolf.

Sur le pouvoir protecteur du sérum sanguin des individus convalescents de diphtérie et des sujets sains, contre des doses mortelles pour le cobaye de cultures de bacilles diphtérique et de toxine diphtérique.

In. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1894.
Jahrgang XX. Page 899.

AGASSE LAFONT,

Technique de l'intradermoréaction.

In. Les applications pratiques du laboratoire à la clinique
1915, Vigot Frères éditeurs.

AVIRAGNET. WEILL-HALLE, MARIE P. L.

L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick.

In. Journal médical Français. Janvier 1920, page 4.

BARBIER H.

Article « Diphtérie ».

In. Manuel de médecine de Debove et Achard. 1897. Volume IX. Page 115.

BEHRING (von) E.

Sur un nouveau moyen préventif contre la diphtérie.

In. Semaine médicale. 7 mai 1913 n° 19.

BINGEL A.

Action d'une injection intra-cutanée de toxine diphtérique dans la peau et teneur des sérums en antitoxine chez l'homme.

In. Munchener medizinische Wochenschrift. 29 juin 1909.

Tome LVI. Page 1326.

BIRNBERG.

La réaction de Schick et ses applications pratiques.

In. Saint-Paul Medical Journal, 1915, XVII. Page 204.

BLUM J.

Immunisation active contre la diphtérie. — Résultats obtenus dans une importante institution d'enfants.

In. New York Medical Journal. 2 février 1918. Page 208.

BOARD of HEALTH (New-York).

Consulter les années 1914 et 1915, pour les articles de Park et Zingher.

BOURGÈS H.

La diphtérie.

1 volume bibliothèque Charcot Debove. 1892. Rueff et Cie Editeurs.

BUNDESEN.

La réaction de Schick d'après 800 expériences.

In. Journal of American Medical Association. 10 Avril 1915. LXIV. N° 15. Page 1.203.

COBBETT L.

Le sérum normal du cheval contient-il une antitoxine diphthérique ?

In. Centralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. 1899. XXVI. Page 548.

ELIZALDE.

Prensa Médica Argentina. 1919. V. Page 293.

ENRIQUEZ.

Article « Angine diphthérique. Diphtérie ».

In. Traité de médecine de : Enriquez, Laffite, Bergé, Lamy. 1909. Volume I. Page 908.

ESCHERICH et KLEMENSIEWICZ.

Sur un corps protecteur existant dans le sang des sujets guéris de diphtérie.

In. Centralblatt fur Bakteriologie. 1893. XII-. Page 153.

FISOHL et WUNSCHHEIM.

Sur les corps protecteurs du sang des nouveau nés.

In. Prager Zeitschrift fur Heilkunde, 1895. Band XVI

GRAEF et GINSBERG.

Quelques observations de la réaction de Schick.

In. Journal of American Medical Association, 10 avril 1915. LXIV, n° 15. Page 1905.

GRENET.

Article « Diphtérie ».

In. Pratique médico-chirurgicale. (Brissaud, Pinard, Reclus). 1907. Tome II. Page 521.

GROER et KASSOWITZ.

Etudes sur l'immunité naturelle antidiphtérique de l'homme.

In. Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.

Première partie. — Sur la nature des corps protecteurs naturels de l'homme contre la diphtérie (spécialement chez les nouveau-nés). 12 mai 1914. Z. F. I. Originale. Band XXII. n° 4/5. Page 404.

Deuxième partie. — Sur la présence d'une antitoxine diphtérique naturelle chez les mères et leurs nouveau-nés. 16 juin 1914. Z. F. I. Originale. Band XXIII. n° 1. Page 108.

Troisième partie. — Sur l'immunité naturelle antidiphtérique des adultes. 5 mai 1917. Z. F. I. Originale. Band XXVI. n° 3. Page 277.

Quatrième partie. — 28 avril 1919. Z. F. I. Originale. Band XXVIII. Page 327.

HAHN, MATTHES, BEHRING, RUMPEL.

31^e congrès allemand de médecine interne tenu à Wiesbaden du 15 au 18 Avril 1913.

In. Semaine médicale du 30 Avril 1913, N° 16.

JOHNSON C. A.

La réaction de Schick dans la réceptivité à la diphtérie ; résultats de 500 cas.

In. Medical Record New York 1918. Volume XCIV.
N° 12. Page 498.

KOLMER et MOSHAGE.

La réaction de Schick dans l'immunité contre la diphtérie.
In. American Journal of diseases of Children. 1915.
Volume IX. Page 183.

LEVY (Pierre Paul),

Le bacille diphtérique dans l'organisme et dans la société.
Thèse de Doctorat. Paris. 1914.

LEVY (P. P.) et de LÉOBARDY (J.)

Notes sur le pouvoir immunisant du sérum des porteurs
de bacilles diphtériques.
In. Annales de Médecine 1919. Page 138.

LINENTHAL H. et RUBIN S. H.

L'usage de la réaction de Schick dans une institution
d'enfant.
In. Boston medical and surgical Journal. 1915. CLXXIII.
Page 427.

LOOS Johann:

Sur la réaction du sérum sanguin contre la toxine diphté-
rique, chez les enfants bien portants et chez les enfants
atteints de diphtérie.
In: Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erzie-
hung. 1896. XLII. Page 360.

MARTIN Louis.

L'immunité contre la diphtérie.

In. Bulletin médical du 10 Février 1917. XXXI. Page 56.

MARTIN Louis.

Comptes-rendus de la société de pédiatrie. Séance du 20 Janvier 1920.

MARTIN, NETTER. MERY. WEILL-HALLE, HARYIER.

Rapport sur la prophylaxie de la diphtérie.

Société de pédiatrie : Séance du 16 Mars 1920. Analyse in :
Gazette des hôpitaux N° 31 du 27 Mars 1920.

MARX E.

Dosage de très petites quantités d'antitoxine diphtérique.

In. Centralblatt für Bakteriologie. 1904. 27 Avril. XXXVI.
N° 1. Page 141.

MOODY E.

L'intradermoréaction à la toxine diphtérique.

In. Journal of american medical association. 10 avril
1915. N° 15. Page 1206.

NATHAN.

L'immunité et la vaccination antidiphtérique d'après les
travaux récents. La réaction de Schick.

In. Presse médicale du 31 Janvier 1920 (Mouvement
médical). Page 86.

ORLOWSKI.

Propriétés antitoxiques du sérum sanguin chez l'enfant.

In. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895. P. 400.

OVERTON, ZINGHER, TUARILL.

L'usage de la réaction de Schick, dans la lutte contre une épidémie de diphtérie.

In. Monthly bulletin département Health (City New York)
1914. XXX. 279.

PARK W.

Immunité obtenue par injections du mélange toxine anti-toxine.

In. Proceedings of the Society for Experiments biologic and médical.

PARK W.

La réaction de Schick et ses applications pratiques.

In. Monthly bulletin département Health (City New York)
1919. IX. Page 65.

PARK W.

La réaction de Schick et ses applications pratiques.

In. Archives of Pédiatries, New York. 1919. XXXVI.
Page 301.

PARK et ZINGHER.

Applications pratiques tirées de la réaction de Shick.

In. Proceedings New York Pathologie Society. Octobre
1914.

PARK et ZINGHER.

American Journal of public Health. 1946. VI. 43.

PARK, ZINGHER et SEROTAT.

La réaction de Schick et ses applications pratiques.

In. Archives of pédiatries. 1914. XXXI. N° 7. page 481.

PERKINS, R. MILLER, M. H. RUH H.

Journal of infectious diseases: 1916. XVIII. 607.

PETER C. F. M.

Quelques recherches sur la diphtérie et sur le croup, faites à l'occasion d'une épidémie observée à l'hôpital des enfants en 1858.

Thèse de Paris 1859. N° 270.

PUBLIC HEALTH REPORTS WASHINGTON

Réaction de Schick et immunisation active contre la diphtérie. 16 Mai 1919. Volume XXXIV. N° 20. Page 1063.

RENAULT Jules.

Sur la diphtérino-réaction (réaction de Schick.

Lecture de la séance du 10 février 1920 de l'académie de médecine.

In. Bulletin de l'Académie de Médecine. 3° série. Tome LXXXIII. page 130.

RENAULT J. et LEVY P. P.

Sur la diphtérino-réaction (réaction de Schick) ;

In. Annales de Médecine de mars 1920.

ROMER P.

Mise en évidence de quantités minimales de toxine diphtérique.

In. Zeitschrift für Immunitätsforschung. 30 juillet 1909.
III. 208.

ROMER P. et SAMES T.

Dosage de très faibles quantités d'antitoxine diphtérique.

In. Zeitschrift für Immunitätsforschung. 24 août 1909
III. 344.

ROUX et YERSIN.

Mémoires fondamentaux.

In. Annales de l'Institut Pasteur.

Décembre 1888.

Juin 1889.

Juillet 1890.

RUAULT.

Article « Diphtérie ».

In. Traité de Médecine (Charcot, Bouchard et Brissaud)
1892. Volume III. Page 161.

SCHICK.

Thérapeutique spécifique de la diphtérie.

In. Centralblatt für Bakteriologie. 1913. Cahiers XVI et
XXXV.

SCHICK.

L'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'hom-

me, comme contrôle de l'injection prophylactique de sérum antidiphtérique.

In. Münchener medizinische Wochenschrift. 1913. LX.
Page 2608.

SCHICK.

Sérothérapie antidiphtérique expérimentale chez l'homme.

In. Zeitschrift für die gesamte Experimentalmedizin. 1914.
Page 83.

SCHICK et MAGYAR.

Sur l'intradermo-réaction à la toxine diphtérique chez l'homme.

In. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1913. XXVI. Fascicule IV. Page 435.

Résumé dans la Presse Médicale N° 38 du 10 Mai 1913.
Page 387. (Schreiber).

SCHMIDT et PFLANZ.

Riforma Medica. 1896. XII. Page 254.

SEVESTRE et Louis MARTIN.

Article « Diphtérie ».

In. Traité des Maladies de l'enfance (Grancher, Comby et Marfan). 1897. Volume I. Page 516.

TROUSSEAU A.

Diphtérie (mal Egyptiaque).

In. Cliniques médicales de l'hôtel Dieu de Paris,
1877. Tome I. Page 430,

WASSERMANN A.

Sur la prédisposition personnelle à la diphtérie et sur la prophylaxie de cette maladie.

In. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten,
1895. XIX. Page 408,

WEAVER et MUHER.

Valeur diagnostique de l'injection intradermique de toxine diphtérique (réaction de Schick).

In. Journal of infectious Diseases. 1915. XVI. Page 292.

WEILL HALLE.

Comptes rendus de la société de Pédiatrie. Décembre 1919.

In. Bulletin de la société médicale des hôpitaux du 26 décembre 1919

WEILL HALLE et LEMAIRE.

Conditions de persistance de l'immunité passive antidiphtérique. Ses relations avec la présence du sérum antitoxique dans le sang et avec l'apparition de précipitine.

In Comptes rendus de la Société de Biologie. Tome LXI.
21 Juillèt 1906. Page 114.

WEILL HALLE et LEMAIRE.

Caractères de l'immunité passive conférée par la sérum-thérapie.

In. Presse Médicale N° 41. 20 Mai 1908 ; Page 321.

ZINGHER A.

La réaction de Schick et ses applications pratiques.

In. Médical. Revue 1915. LXXXVII. Page 752.

ZINGHER A.

Un matériel simple pour distribuer la toxine diphtérique en vue de la réaction de Schick.

In. Journal American Medical Association du 24 Juillet 1915.

ZINGHER A.

Mode d'emploi de la toxine diphtérique dans la réaction de Schick et moyen de contrôle de cette réaction.

In. American Journal of Diseases of Children. Avril 1916.

ZINGHER A.

Préparation et mode d'emploi du mélange toxine-anti-toxine pour l'immunisation active contre la diphtérie.

In. Journal of Infectious Diseases, Novembre 1917. N° 5.
Page 493.

ZINGHER A.

La réaction de Schick chez les troupes de l'armée nationale.

In. Journal American Medical Association. 1918 LXX.

Page 227.

ZINGHER A.

Immunisation active des enfants contre la diphtérie.

In. American Journal of Diseases of children. Août 1918.

Page 83.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	13
1. Certains sujets sont immunisés contre la diphtérie...	13
2. Cette immunité est due à la présence dans le sang d'une antitoxine diphtérique.....	14
3. Méthodes employées avant Schick pour déceler cette antitoxine.....	19
4. Principe de la réaction de Schick.....	21
LA RÉACTION DE SCHICK.....	23
1. <i>Matériel nécessaire</i>	24
La toxine diphtérique.....	24
La seringue.....	30
L'aiguille.....	31
La stérilisation.....	32
2. <i>Technique de l'injection</i>	32
3. <i>Phénomènes consécutifs à l'injection</i>	36
Réaction négative.....	36

Réaction positive.....	38
Pseudo-réaction.....	40
Réaction combinée.....	45
Taches ecchymotiques.....	46
4. Remarques.....	47
 PREUVES DE LA VALEUR DE LA RÉACTION DE SCHICK TIRÉES DE SON APPLICATION EN CLINIQUE.....	 49
1. Tout individu ayant une réaction de Schick négative est immunisé contre la diphtérie.....	50
2. Tout individu ayant une réaction de Schick positive est réceptif à la diphtérie.....	51
Tout individu contractant la diphtérie a une réaction de Schick positive.....	52
Tout individu ayant une réaction de Schick positive ne contracte pas forcément la diphtérie.....	52
3. La réaction de Schick conserve-t-elle sa valeur quand on la pratique chez des individus malades.....	53
 APPLICATIONS PRATIQUES DE LA RÉACTION DE SCHICK.....	 57
1. La R. S. a permis d'étudier l'état d'immunité contre la diphtérie d'une façon globale.....	58
2. La R. S. a permis d'étudier l'état d'immunité contre la diphtérie aux différents âges de la vie.....	55
3. La R. S. chez les accouchées et leurs nouveau-nés.....	61
4. La R. S. chez les enfants d'une même famille.....	63
5. La R. S. chez les malades atteints d'angine diphtérique et n'ayant pas reçu d'injection de sérum antidiphtérique.....	66
6. La R. S. chez les malades atteints de diphtérie et traités par les injections de sérum.....	68
7. La R. S. comme moyen de diagnostic dans les cas d'angine douteuse.....	69

8. <i>La R. S. comme moyen d'étude de la durée de l'immunité acquise par le traitement sérothérapique.....</i>	71
9. <i>La R. S. comme moyen de contrôle de l'établissement d'une immunité naturelle.....</i>	73
10. <i>La R. S. chez les porteurs de bacilles diphtériques....</i>	74
<i>Porteurs à R. S. négative.....</i>	74
<i>Porteurs à R. S. positive.....</i>	75
11. <i>La R. S. en cas d'épidémie.....</i>	76
<i>Elle permet de séparer les réceptifs des réfractaires</i>	76
<i>Mais il lui faut au moins 24 heures pour donner une réponse précise et certaine.....</i>	76
<i>N'y aurait-il pas moyen d'obtenir une réponse plus précoce ?.....</i>	77
<i>Elle ne donne aucun renseignement sur les porteurs de germes réfractaires.....</i>	79
12. <i>La R. S. moyen de contrôle dans l'immunisation active contre la diphtérie.....</i>	80
CONCLUSIONS,.....	83
BIBLIOGRAPHIE.....	87

